

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE Medicina

Departamento Pediatría



**TESIS DOCTORAL**

**Correlación etiológica entre factores ambientales y patología  
respiratoria aguda en la infancia en el municipio de Alcalá de Henares**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**David Larrazábal Moya**

**Directores**

**Pilar Zuluaga Arias  
Santiago Rueda Esteban  
Adolfo Sequeiros González**

**Madrid, 2018**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE de MADRID**

**FACULTAD de MEDICINA**

**Departamento de Pediatría**

**Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas**



**TESIS DOCTORAL**

**CORRELACIÓN ETIOLÓGICA entre  
FACTORES AMBIENTALES y PATOLOGÍA  
RESPIRATORIA AGUDA en la INFANCIA  
en el MUNICIPIO de ALCALÁ de HENARES**

Memoria para optar al grado de Doctor presentada por

**DAVID LARRAZÁBAL MOYA**

**Madrid, 2017**





**Universidad Complutense de Madrid**

**FACULTAD de MEDICINA**

**Departamento de Pediatría**

---

**CORRELACIÓN ETIOLÓGICA entre  
FACTORES AMBIENTALES y PATOLOGÍA  
RESPIRATORIA AGUDA en la INFANCIA  
en el MUNICIPIO de ALCALÁ de HENARES**

---

**MEMORIA de TESIS DOCTORAL**

**DAVID LARRAZÁBAL MOYA**

**DIRECCIÓN:**

Dra. D<sup>a</sup>. PILAR ZULUAGA ARIAS

Dr. D. SANTIAGO RUEDA ESTEBAN

Dr. D. ADOLFO SEQUEIROS GONZÁLEZ

**Madrid, 2017**

*... Buscad primero el Reino de Dios y su justicia,  
y el resto de cosas se os darán por añadidura...*

*(Mt 6,33)*

## AGRADECIMIENTOS

Quiero dejar constancia de mi gratitud a:

DIOS, mi verdad, camino y vida, la razón de mi ser, Quién todo me dio, a Quién todo debo...  
*Gracias Señor, esta tesis es para gloriar Tu Nombre.*

Dra. D<sup>a</sup>. PILAR ZULUAGA, directora del estudio, por la actitud mostrada cuando por primera vez hablamos del proyecto, entrega incondicional, excepcional dominio de los temas, el tiempo dedicado, los ratos compartidos... y sin olvidar nunca una sonrisa.  
*De corazón, Pilar, siempre te estaré agradecido.*

Dr. D. SANTIAGO RUEDA, co-director, por su predisposición, implicación y accesibilidad. Qué sencillo trabajar con él. Sus comentarios, siempre acertados, ágiles, amables...  
*Gracias, Santiago.*

Dr. D. ADOLFO SEQUEIROS, co-director, amigo, pediatra de mis hijos, por sus aportaciones sabias, palabras de ánimo, estímulo, de gran ayuda en momentos concretos. Cómo te habla, la serenidad que transmite, un ejemplo de persona...  
*Gracias, Adolfo.*

CRISTINA, mi esposa, la madre de mis hijos, la mujer de mi vida, mi compañera de viaje, siempre a mi lado, la que más cree en mí. Nunca sin ti.  
*Te quiero, Cris.*

RODRIGO y MENCÍA, mis hijos, el regalo más bonito que Dios me ha hecho, lo que dejaré en este mundo cuando marche, por quienes vivo...  
*Un beso a los dos.*

Mi PADRE, que se marchó hace poco y no podrá ver este trabajo terminado. Bueno sí, sí lo verá, y sonreirá...  
*De esto también hablamos papá....*

Mi HERMANO, que también se marchó hace tiempo y al que desearía tener conmigo.  
*Javier, ójala estuvieras aquí....*

Mi MADRE, porque ante todo lo es.

PADRE D. LUIS EDUARDO MORONA, sacerdote, amigo, director espiritual, confesor, la persona que Dios ha puesto en mi vida, mi vara, el cayado que me sustenta.  
*Nunca podré devolverle toda la ayuda que me ha prestado, Padre.*

COMUNIDAD DE MADRID, por la información meteorológica y de contaminación química proporcionada a través de la Red de Control de Calidad del Aire, en la persona de su Director D. Ricardo Vargas.

HOSPITAL UNIVERSITARIO PRINCIPE DE ASTURIAS, de Alcalá de Henares, por la información clínica y la excelente labor de cribado de datos realizada por el personal del Servicio de Urgencias, con especial mención a la Dra. D<sup>a</sup>. Carmen Salido de Archivos Clínicos y al Dr. D. Alejandro Reyes del Servicio de Pediatría y Presidente del Comité de Ética de Asistencia Sanitaria.

EXCMO. AYUNTAMIENTO DE ALCALÁ DE HENARES, por la colaboración prestada desde diferentes áreas municipales en distintos momentos del estudio. Quiero mencionar especialmente a D<sup>a</sup>. Elena Salgado del Laboratorio Municipal por su ayuda con los datos de polen y esporas, D<sup>a</sup>. Paloma Barrera, compañera y amiga y D. Roberto Criado, Responsable de Zonas Verdes de la Concejalía de Medio Ambiente.

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, por brindarme la oportunidad de presentar y defender académicamente el presente estudio.

Y me vienen a la mente otros muchos nombres que, aun sonando lejanos, sería injusto no citar....

Dra. D<sup>a</sup>. BEGOÑA FABRELLAS, por el tiempo tan bonito vivido en el Centro de Investigaciones Energéticas, Medio Ambientales y Tecnológicas, C.I.E.M.A.T (Madrid). Mi mentora, la persona que me regaló esa primera oportunidad que todos necesitamos....De su mano dí mis primeros pasos en el mundo de la investigación científica.

*Qué importante esa mano que te agarra firme y no te deja caer....*

Dra. D<sup>a</sup>. ANA M<sup>a</sup>. ÁLVAREZ, Departamento de Geología y Geoquímica, Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Madrid, por convencerme para presentar la memoria del Diploma de Estudios Avanzados que, posteriormente, dio pie a la realización de esta tesis doctoral. Qué claro me hizo ver las cosas en un momento tan difícil....

*Ana, personas como tú hacen falta en la universidad española.*

PROF. DR. D. CAMERON MCLEOD, Centre for Chemical Instrumentation and Analytical Services, Faculty of Chemistry, The University of Sheffield. Porque allí empezó todo... en aquel pequeño laboratorio del fondo del pasillo...con el auxiliar de laboratorio D. Ian Staton. Allí fuí capaz de detectar y caracterizar dioxinas en muestras de corteza de árbol.

*Qué figura la del Prof. McLeod, qué hombre...qué suerte haberle conocido.*

Dr. D. JOHN ROSSITER, Department of Agricultural Sciences, Imperial College, University of London, porque sin quererlo, como no pudo matarme me hizo más fuerte.

TODOS aquellos que de una manera u otra estuvisteis presentes en algún “momento científico” de mi vida: Fernando Garcés, Paloma Rodríguez, Marisa Ruiz y Mikel Aróstegui (C.I.E.M.A.T), Ethel Eljarrat (C.S.I.C), Raimundo Jimenez (Universidad Autónoma de Madrid), Concha Carbonell (Excmo. Ayto. Alcalá de Henares) y tantos otros....

Y, a sabiendas que alguien olvidaré (os ruego me disculpéis), quiero concluir dando las gracias también a...

MIS ENEMIGOS, como no... aquellos que dedicáis buena parte de vuestra vida a tratar de arruinar la mía. Gracias por estar ahí, por ese ímpetu y obstinación cotidianos que, sin que seáis conscientes, lejos de provocar desazón sobre mi persona la acercan más a Dios.

*Por favor, perseverad....*

*" Los niños tienen derecho a disfrutar del más alto nivel posible de salud y a tener acceso a servicios médicos y de rehabilitación, con especial énfasis en aquéllos relacionados con la atención primaria de salud, cuidados preventivos y disminución de la mortalidad infantil. Es obligación del Estado tomar las medidas necesarias, orientadas a la abolición de las prácticas tradicionales perjudiciales para la salud del niño". (Art. 24)*

*Convención sobre Derechos del Niño  
Asamblea General Naciones Unidas  
20 Noviembre de 1989*



# INDICE

## SUMMARY

## RESUMEN

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	7
<b>1.1. Morbilidad Infantil Asociada a Factores Ambientales</b>	7
1.1.1 Antecedentes	7
1.1.2 Especificidad Biológica de los Niños	14
<b>1.2 Morbilidad Infantil Respiratoria. Exposición a Agentes Atmosféricos</b>	25
1.2.1. Agentes Meteorológicos	25
1.2.2. Agentes Químicos	37
1.2.3. Agentes Bióticos	54
<b>1.3 Antecedentes Históricos en el Municipio de Alcalá de Henares</b>	72
<b>2. OBJETIVOS</b>	83
<b>2.1. General</b>	83
<b>2.2. Específicos</b>	83
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	86
<b>3.1. Datos</b>	86
3.1.1 Variables Meteorológicas	86
3.1.2 Variables Químicas	88
3.1.3 Variables Bióticas	90
3.1.4 Variables Clínicas	92
3.1.5 Variables de Control	94
<b>3.2. Metodología</b>	99
3.2.1. Análisis Estadístico	100
3.2.2. Modelo de Regresión de Poisson	101
<b>4. RESULTADOS</b>	109
<b>4.1. Análisis Preliminar</b>	109
<b>4.2. Construcción del Modelo</b>	136
4.2.1. Totales	137
4.2.2. Vías Altas	148
4.2.3. Vías Bajas	153
4.2.4. GR1	158
4.2.5. GR2	161
4.2.6. GR3	164
4.2.7. GR4	167
4.2.8. GR5	170
<b>5. DISCUSIÓN</b>	178
<b>5.1. Análisis Preliminar</b>	178
<b>5.2. Modelo Predictivo</b>	187
<b>6. CONCLUSIONES</b>	201
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b>	205
<b>8. APÉNDICE</b>	222

## SUMMARY

Child population is considered a high-risk group in terms of vulnerability against the specific environmental factors of the ecosystem where they live, physiological immaturity and critical nature of its physical and psychical growth representing the key issues of such particular behaviour. The incidence of respiratory diseases and conditions has been shown to follow an increasing trend during recent decades as a consequence, among others, of the lessened air quality indicators measured in the atmosphere of many urban agglomerations.

Based on a retrospective approach, this epidemiological study aims to assess the potential effects of several atmospheric environmental factors on childhood health, with particular emphasis on respiratory diseases and conditions, in a large urban core like Alcalá de Henares during year 2010. Thereby, the effect and potential influence of meteorological (temperature, relative humidity, wind) as well as chemical ( $SO_2$ ,  $CO$ ,  $NO_x$ ,  $PM_{10}$  and  $O_3$ ) and biotic pollution (pollen and spores) variables on childhood respiratory conditions (0-14 years of age) in the city of Alcalá de Henares were evaluated. Number of visits to hospital emergency services of Hospital Principe de Asturias was used as indicator of clinical response. Many references of similar approaches have been previously reported in the literature, but few examples encompassed such comprehensive and integral approach as in present study.

Methodological issue was based on the statistical analysis of information available by assuming distribution of data may be explained through a Poisson's discrete probability function, and taking into account confounding factors (influenza, trends, stationarity, self-correlations) which may lead to spurious mis-relations. Main observation was the significant ( $p < 0,05$ ) statistical cause-effect associations between N°. Visits to Emergency Room Services by respiratory causes and *Temperature, Relative Humidity, Wind Speed and atmospheric levels of SO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, NO, CO, Cupressaceae, Plantago, Gramineae and Olea.*

The interest of the study lies not only on the fact that suggested model is valid from a diagnostic perspective, but also as a valuable tool for predicting and quantifying the associations observed. Accordingly, the study should be of particular relevance for decision makers responsible for school, health and municipal management policies.

## RESUMEN

La población infantil representa uno de los colectivos de riesgo con mayor vulnerabilidad frente a los factores ambientales propios del entorno en el que vive, debido a la inmadurez fisiológica y al carácter crítico de su desarrollo físico y mental. La incidencia de patologías respiratorias entre la población pediátrica ha aumentado significativamente en los últimos años, apuntándose la deficiente calidad del aire que se respira en los núcleos urbanos como una de las principales causas de dicho incremento.

El presente trabajo es un estudio epidemiológico retrospectivo de series temporales, que se ha llevado a cabo para comprobar los efectos que los diferentes factores ambientales atmosféricos tienen sobre la salud infantil, en particular patologías de tipo respiratorio, en una gran ciudad como el municipio de Alcalá de Henares (Madrid), durante el año 2010. Para ello, se evaluó la posible influencia de parámetros de tipo meteorológico (*temperatura, humedad relativa, viento*), de contaminación química ( $SO_2$ ,  $CO$ ,  $NO_x$ ,  $PM_{10}$  y  $O_3$ ) y contaminación biológica (*pólenes* y *esporas*) sobre patologías de tipo respiratorio, empleando la variable clínica N°. Visitas a los Servicios de Urgencias del Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Se trata de una iniciativa singular, ya que la mayoría de las referencias bibliográficas encontradas hacen hincapié en partes concretas de la problemática, pero adolecen de una visión conjunta como la que se plantea en el presente estudio.

La metodología empleada incluye el tratamiento estadístico de la información según un modelo de distribución de probabilidad discreta de Poisson, considerando al mismo tiempo aquellos factores de control apropiados (epidemias de gripe, tendencias, estacionalidades, autocorrelaciones) que concurren en la vida real y pueden conducir a asociaciones espúreas. El principal resultado obtenido ha sido el establecimiento de relaciones estadísticamente significativas de tipo causa-efecto entre el N°. de Visitas a los Servicios de Urgencias y las variables *Temperatura*, *Humedad Relativa*, *Velocidad de Viento*,  $[SO_2]$ ,  $[O_3]$ ,  $[NO]$ ,  $[CO]$ ,  $[Cupressaceae]$ ,  $[Plantago]$ ,  $[Gramineae]$  y  $[Olea]$ .

El interés suscitado por el estudio no solo radica en que el modelo propuesto es válido desde el punto de vista de diagnóstico, sino que presenta utilidad como herramienta de predicción para cuantificar dichas asociaciones. Es por ello, que se antoja de particular relevancia desde la óptica de la toma de decisiones cotidianas que pueden afectar a la salud infantil en los ámbitos escolar, sanitario y de gestión municipal.



# INTRODUCCIÓN

---

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Morbilidad Infantil Asociada a Factores Ambientales

#### 1.1.1 Antecedentes

El ser humano es vulnerable a los diferentes riesgos del medio ambiente en el que vive en todas y cada una de las etapas de su vida, desde la misma concepción, nacimiento, infancia, adolescencia hasta la edad adulta. Durante la infancia, existen factores característicos, tales como la inmadurez del sistema inmunitario, mayor vulnerabilidad y susceptibilidad de exposición al riesgo, carácter crítico del desarrollo físico y mental, dependencia casi total del adulto, que no solo condicionan de manera determinante el estado de salud y bienestar sino, en ocasiones, la propia supervivencia del individuo.

A pesar de que la esperanza de vida ha ido aumentando paulatinamente durante las últimas décadas, no todos los niños pueden beneficiarse de ese incremento debido a las desigualdades existentes en la calidad del medio ambiente en el que nacen y crecen. En algunos países menos desarrollados, el 20 % de los niños muere antes de alcanzar la edad de 5 años, lo que contrasta notablemente con los países industrializados, en los cuales dicha tasa es inferior al 1 % (OMS, 1997; UNICEF, 2010). La creciente preocupación durante los últimos años sobre la especial vulnerabilidad de los niños se ha traducido en un aumento considerable de los



programas de investigación, mayor desarrollo normativo y la proliferación de acuerdos internacionales cuyo objetivo es abordar y promover iniciativas que favorezcan entornos saludables para el desarrollo de los niños.

Las medidas de carácter normativo tienen su origen a finales de la década de los años 50 y alcanzan el máximo compromiso en 1989 con la *Convención sobre Derechos del Niño* de la Asamblea General de Naciones Unidas (ONU, 1979). Se trata del primer instrumento internacional (el más ratificado de la historia, 194 países), jurídicamente vinculante, que reconoce los derechos de niños y niñas como agentes sociales y titulares activos de los mismos. Entre las consideraciones del tratado, se encuentra el derecho de los niños a disfrutar de una salud adecuada así como la responsabilidad que ostentan los diferentes Estados en materia de disminución de las tasas de morbilidad y mortalidad infantil.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha mostrado su inquietud durante décadas acerca de los efectos nocivos que la exposición a sustancias químicas tiene sobre la población, incluyendo la de edad infantil. Las iniciativas más preliminares se remontan incluso a la aprobación de la Declaración sobre Derechos del Niño, entre las que cabe destacar los documentos EHC 30 (Environmental Health Criteria), *Principles for Evaluating Health Risks to Progeny Associated with Exposure to Chemical during Pregnancy* (OMS, 1984) y EHC 59, *Principles for Evaluating Health Risks from Chemicals during Infancy and Early Childhood: The Need for a Special Approach* (OMS, 1986).

Constituyen un grupo de publicaciones que abordan metodologías concretas para la evaluación del riesgo ambiental en niños.

En 1990, bajo la supervisión de UNICEF, la World Summit for Children adopta una declaración relativa a supervivencia, protección y desarrollo para la infancia en la cual los signatarios alcanzan un acuerdo de colaboración para proteger el medio ambiente de manera que todos los niños puedan disfrutar de un futuro más sano y seguro.

En 1992, la United Nations Conference on Environment and Development celebrada en Río de Janeiro, la denominada "*cumbre de la Tierra*", promulga la declaración de que las condiciones ambientales insalubres afectan más a la salud de los niños que a cualquier otro grupo poblacional, estableciendo que los niños son altamente vulnerables a los efectos de la degradación ambiental y que, por ello, es preciso tener presentes dichas susceptibilidades de carácter especial.

En 1997, el manifiesto *Declaration of the Environmental Leaders of the Eight on Children's Environmental Health* reconoce la especial vulnerabilidad de los niños e insta a los países a adoptar acciones sobre diferentes cuestiones ambientales específicas, tales como el envenenamiento crónico con plomo, la contaminación microbiológica de aguas de consumo, las sustancias químicas consideradas disruptores hormonales, el humo del tabaco y la escasa calidad del medio ambiente atmosférico.

En 2002, la OMS promueve el lanzamiento de la campaña *Health Environments for Children Alliance*, que pretende aunar esfuerzos e intensificar acciones de carácter global en favor de un medio ambiente más saludable para los niños. Durante el mismo año, se promulga la *Declaración de Bangkok* en la primera International Conference on Environmental Threats to Children: Hazards and Vulnerability, celebrada en Bangkok, Tailandia. En ella, se establece un compromiso de colaboración en pos de la promoción y protección de la salud de los niños frente a las amenazas ambientales.

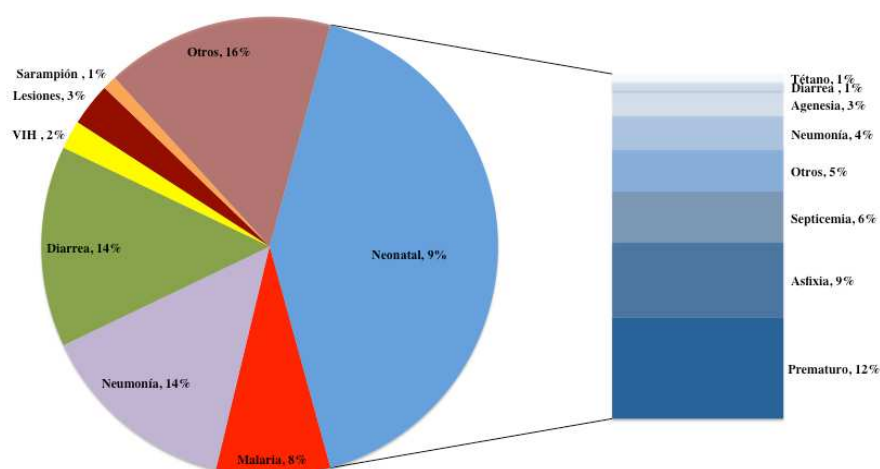
En 2005, se celebra en Buenos Aires, Argentina, la segunda International Conference on Environmental Threats to Children. En ella se abordan las principales amenazas de carácter ambiental para los niños en los países de América Central y América Latina y se identifican áreas de prioridad para la colaboración en materia investigadora.

En 2006, tiene lugar la publicación del documento EHC 237 *Principles for Evaluating Health Risks in Children Associated with Exposure to Chemicals* (OMS, 2006a), documento resumen de los anteriores, destinado a una utilización más amplia por parte de responsables políticos, autoridades públicas de salud y comunidad científica. La tercera International Conference on Environmental Threats to Children se celebra en Busan, Corea en 2009, con el objetivo principal de que las partes implicadas "pasen de la declaración de intenciones a la acción". Estas tres conferencias contribuyeron a

identificar mejores metodologías de evaluación de riesgo en niños así como a determinar áreas de prioridad objeto de colaboración entre la comunidad científica.

De manera simultánea, muchos países han ido avanzando en el desarrollo de un marco normativo de protección de los niños frente a la exposición a determinadas amenazas ambientales. Ejemplos de ellos incluyen el establecimiento de medidas relativas a la seguridad, propiedades físicas, mecánicas y químicas de los juguetes, concentraciones límite de sustancias tóxicas persistentes en alimentos infantiles y la fijación de valores máximos ambientales según el criterio de "sensibilidad en niños", por ejemplo, la concentración de nitratos en agua potable. El conjunto de iniciativas de la última década evidencia la importancia que supone una evaluación exhaustiva del riesgo ambiental en niños, siempre basada en los hallazgos científicos más recientes, de cara al desarrollo sistemático de políticas que permitan mejorar las condiciones de seguridad y salud ambiental en la infancia.

Las estimaciones más recientes apuntan que a comienzos del siglo XXI alrededor de 11 millones de niños menores de cinco años, 29.000 al día, mueren anualmente por causas que se podrían evitar. Entre ellos, casi 4 millones son bebés que no superan el primer mes de vida. La mayoría residen en zonas desfavorecidas de África y el Sudeste Asiático. La Figura 1 muestra las principales causas de muerte en niños menores de cinco años.



**Figura 1:** Distribución estimada de las principales causas de muerte en niños menores de 5 años y neonatos en el mundo, 2008. (UNICEF, 2010).

La OMS estima que alrededor de un 30 % del peligro global de enfermedad se puede atribuir a los factores ambientales y que un 40 % de este peligro afecta a niños menores de cinco años, que representan únicamente un 10 % de la población mundial (OMS, 2004). Al menos tres millones de niños menores de cinco años mueren anualmente debido a enfermedades relacionadas con los factores ambientales. Los factores de riesgo ambiental actúan de manera conjunta y se ven exacerbados por las condiciones económicas y sociales adversas, en particular, la pobreza y la desnutrición.

Las principales amenazas ambientales para la salud infantil siguen siendo los denominados riesgos "tradicionales": (1) agua de consumo no potable, (2) escasas condiciones higiénico-sanitarias, (3) contaminación atmosférica doméstica por el uso

de combustibles sólidos, (4) diarrea y enfermedades infecciosas y (5) contaminación alimentaria. No obstante, tanto en los países desarrollados como en los menos favorecidos, los riesgos "emergentes y modernos" constituyen una amenaza creciente. Estos abarcan la exposición a sustancias tóxicas derivadas de la actividad humana en el aire, agua, suelo y cadena alimentaria, eliminación de residuos tóxicos inapropiada, envenenamientos, urbanización y degradación ambiental asociada a patrones de consumo y desarrollo no sostenibles. A éstos, se suman otras amenazas de más reciente consideración como son la contaminación transfronteriza de contaminantes orgánicos persistentes, POPs, el agotamiento de la capa de ozono, el cambio climático o la exposición a contaminantes químicos con propiedades de disrupción endocrina.

Además de estos factores de carácter extrínseco, existen otros de naturaleza intrínseca, genéticos, que controlan la dinámica de los procesos que determinan la susceptibilidad de los niños a la exposición a factores ambientales en las diferentes etapas de su vida.

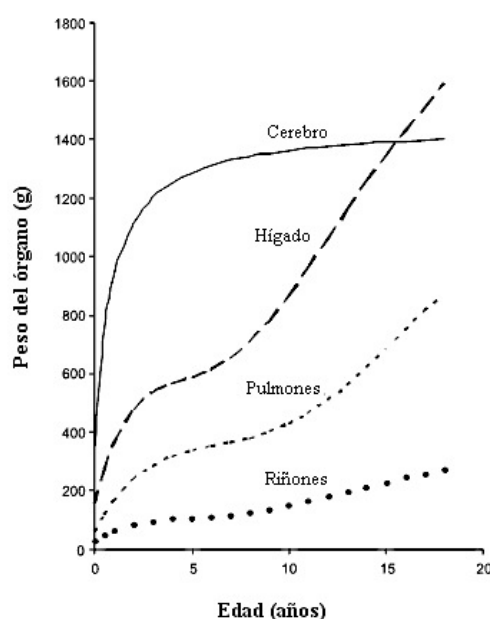
### 1.1.2 Especificidad Biológica de los Niños

Los niños no son simplemente adultos de pequeño tamaño; poseen características distintas a lo largo de sus etapas vitales que contribuyen a su diferente susceptibilidad a la exposición a factores ambientales. Estas incluyen características de tipo anatómico, fisiológico, metabólico y toxicocinético.

#### *Características Anatómicas*

Los niños experimentan un aumento de peso durante los primeros cuatro a seis meses más rápido que el del resto de su vida. Los órganos vitales crecen con diferentes tasas de acuerdo con las propias tasas de división y proliferación de sus células. Por ejemplo, el peso absoluto del cerebro no cambia mucho con la edad, pero la proporción relativa de cerebro/cuerpo disminuye con ésta. Por el contrario, el peso absoluto de riñón e hígado aumenta con la edad, mientras que las proporciones relativas muestran un cambio mínimo. En cuanto a la masa muscular y el volumen de tejido adiposo, a pesar de que existe un aumento general con la edad, las proporciones de aumento relativo son bastante diferentes en las etapas más tempranas. La piel es similar en adultos y en niños en cuanto a propiedades de barrera. En general, los neonatos y los lactantes tienen una superficie corporal mayor que los adultos. Son muchas las relaciones de tipo cuantitativo que se han estudiado entre peso de los diferentes órganos y edad, peso corporal y altura de los individuos

(ICRP, 1975; Haddad, 2001; Price, 2003). La Figura 2 muestra la relación existente entre peso de los diferentes órganos y edad del niño.



**Figura 2:** Peso de los órganos desde el nacimiento hasta la adolescencia en niños.  
(Fte: Haddad, 2001).

La mayoría de los órganos carecen de madurez estructural o funcional en el momento del nacimiento. El desarrollo estructural de los pulmones continúa tras el nacimiento en términos de desarrollo alveolar y número de ramificaciones del árbol bronquial (Langston, 1983). El sistema inmunológico no está completamente desarrollado en el recién nacido y presenta aporte de inmunoglobulinas maternas generalmente los primeros 6 meses, lo que tiene como consecuencia una mayor susceptibilidad de los recién nacidos frente a determinadas infecciones bacterianas (Andersson, 1981). Los sistemas gastrointestinal, endocrino y reproductor también



son inmaduros en el momento del nacimiento. Otra de las diferencias fundamentales es que las células de los niños tienen un tamaño más pequeño que las de los adultos. Las células pequeñas tienen un área superficial mayor con respecto a su masa, en comparación con las células grandes, lo que puede suponer implicaciones importantes en cuanto a la absorción y eliminación de las sustancias químicas que entran en contacto con las mismas (NRC, 1993).

### *Características Fisiológicas*

En comparación con los adultos, los neonatos tienen menos alvéolos pulmonares y por tanto una frecuencia de respiración más elevada. Emery (1960) sugirió que el número de alvéolos pulmonares en las ramificaciones respiratorias terminales de los niños experimenta un rápido aumento durante el primer año de vida y un aumento más gradual hasta los 12 años, momento en el cual existen nueve veces más alvéolos que en el momento del nacimiento.

La frecuencia y gasto cardíacos son más elevados en recién nacidos que en niños más mayores y adultos (Cayler, 1963; Sholler, 1987). Esto está en sintonía con el conocimiento general de que los animales con un tamaño corporal más pequeño tienen una frecuencia cardíaca más elevada. El tiempo de circulación entre dos puntos cualesquiera del cuerpo es más corto en lactantes y niños que en adultos, debido al menor tamaño corporal acompañado de la mayor frecuencia cardíaca.

La tasa de flujo sanguíneo a los órganos varía con la edad y no siempre es proporcional a los cambios de peso de los mismos. Por ejemplo, las tasas de flujo sanguíneo al hígado medidas en niños de 4-8, 9-12 y 13-15 años corresponden a 325, 665 y 915 ml/min, respectivamente (Szantay, 1974). Estos valores son menores que en el adulto de referencia, 1.612 ml/min. En cuanto al flujo sanguíneo a las diferentes zonas del cerebro, parecen existir estrechas relaciones con los distintos patrones de desarrollo cognitivo (Chiron, 1992). El flujo sanguíneo renal aumenta también con la edad como resultado de una disminución de la resistencia vascular periférica. Los riñones de los neonatos reciben únicamente un 5-6 % del gasto cardíaco, en comparación con 15-25 % de los adultos (Hook, 1979).

La composición corporal también experimenta cambios desde el nacimiento hasta la edad adulta. El contenido de agua es de aproximadamente 80-90 % en neonatos y disminuye hasta 55-60 % en la edad adulta, siendo la mayoría del agua en exceso de neonatos de carácter extracelular (Widdowson, 1964). El porcentaje de grasa corporal, sin embargo, aumenta rápidamente hasta los 6 meses y luego decrece. El análisis corporal completo sugiere que la grasa comprende alrededor de un 0,5 % del peso corporal a los cinco meses de gestación, aumentando hasta un 11-16 % en el momento del nacimiento y hasta un 20 % en la edad adulta. El contenido de proteínas del cuerpo también aumenta desde el nacimiento hasta la edad adulta, principalmente debido al desarrollo del tejido muscular, que es proporcionalmente mucho más elevado en el cuerpo de un adulto.

La formación ósea comienza durante la vida del feto con el cartílago, que posteriormente calcifica y da lugar al hueso. El contenido mineral total del cuerpo se triplica entre las semanas 32-33 y 40-41 de gestación en humanos (Salle, 2000). A pesar de esta intensa mineralización, los huesos de lactantes contienen más agua y menos grasa, proteínas, y minerales que los huesos de un adulto. La maduración química del hueso, como queda evidenciado por la disminución del porcentaje de agua y el aumento de la calcificación, tiene lugar a los 1-2 años de vida. El crecimiento lineal concluye a los 16 años en niñas y 18 en niños, mientras que el cierre epifiseo de algunos huesos no tiene lugar hasta los 25 años.

### *Características Metabólicas*

Los neonatos y los niños de corta edad pueden tener mayor o menor capacidad que los adultos para asimilar las sustancias tóxicas, debido a las diferencias en la capacidad metabólica (Spielberg, 1992; NRC, 1993; Dorne, 2005). Los estudios han demostrado que, en ocasiones, la mayor sensibilidad de los neonatos puede estar relacionada con su extremadamente baja capacidad metabólica, en ocasiones imperceptible. En general, parece que la mayoría de los sistemas enzimáticos metabólicos se desarrollan desde aproximadamente la mitad del período gestacional hasta unos pocos meses después del nacimiento.

### *Características Toxicocinéticas*

La absorción de sustancias químicas puede tener lugar por varias vías, tales como vía oral, cutánea o inhalatoria. Teniendo en cuenta que los aspectos funcionales determinantes de estos procesos de captación varían en función de la edad, es muy probable que la incorporación de dichas sustancias químicas también varíe entre niños y adultos. La tasa de ventilación respiratoria en lactantes con respecto a la superficie pulmonar es significativamente más elevada, 133 ml/min por kilogramo de peso corporal por metro cuadrado, que en adultos, 2 ml/min por kilogramo de peso corporal por metro cuadrado. Por tanto, los lactantes experimentan una exposición potencialmente mayor de la superficie pulmonar a los agentes atmosféricos, teniendo como referencia la base de peso corporal (Benett, 1996). Ginsberg (2005) apunta que la dosis de partículas en el pulmón es de dos a cuatro veces más elevada en niños de tres meses que en adultos, en concreto las partículas de tamaño sub-micrónico. La superficie corporal es mayor en niños que en adultos, de manera que la dosis potencial recibida tras la exposición dérmica es probable que sea alrededor de tres veces mayor en lactantes que en adultos (Clewell, 2002).

El volumen de distribución fisiológica de sustancias químicas puede variar entre niños y adultos debido a las diferencias en el contenido de agua y lípidos en función de la edad. Por ejemplo, el volumen de fluidos extracelulares relativamente más grande de los lactantes implica una dilución bastante mayor de las sustancias

químicas solubles en agua (Rylance, 1988; Kearns, 2003). Sin embargo, las sustancias químicas liposolubles se distribuyen en un volumen de grasa menor en lactantes que en adultos (Alcorn, 2003). Puede ocurrir que las diferencias en cuanto al volumen de distribución entre adultos y niños no siempre conduzcan a diferencias significativas en las concentraciones en sangre o tejidos. Este es particularmente el caso de las exposiciones de carácter prolongado a agente químicos que conducen al denominado estado estacionario. En dicho estado, las diferencias en cuanto a los parámetros toxicocinéticos entre adultos y niños se ven influenciadas por las tasas de absorción, el metabolismo y los procesos de eliminación de dichas sustancias.

Generalmente, las tasas de metabolismo y eliminación son menores en neonatos que en niños. Por ejemplo, los períodos de semivida de las sustancias usadas como indicadores de la función hepática, tales como bilirrubina total y transaminasas, son más prolongados en recién nacidos que en adultos. Se ha comprobado que la eliminación por vía renal es menor en neonatos que en niños más mayores y adultos, para todo tipo de sustancias: lipófilas, hidrófilas e iones orgánicos (Clewell, 2002). La Tabla 1 muestra un resumen de la dependencia con la edad de los procesos toxicocinéticos y los factores determinantes en niños en comparación con los adultos.

La dosis que recibe un tejido concreto viene determinada por los parámetros toxicocinéticos y el alcance de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación

de las sustancias químicas en cuestión. Cuando se exponen neonatos y adultos a la misma concentración de contaminantes atmosféricos, la tasa inicial de captación es mayor en neonatos. Este comportamiento se ha comprobado con varios anestésicos, tales como halotano, ciclopropano y óxido nitroso (Gregory, 1969; Gallager, 1985). La mayor tasa de captación pulmonar de estas sustancias es el resultado neto de una mayor ventilación alveolar con respecto al peso corporal, mayores tasas de perfusión y menor contenido de grasa de neonatos y lactantes (Cook, 1976). No obstante, la concentración sanguínea en estado estacionario es comparable en niños de todas las edades y adultos, cuando el único determinante crítico es el coeficiente de partición sangre:aire, que proporciona información sobre la solubilidad en sangre, que es bastante similar entre adultos y niños (Price, 2003).

Las diferencias toxicocinéticas entre niños y adultos se pueden evaluar también comparando determinados parámetros tales como la eliminación, volumen de sangre a partir del cual se elimina la sustancia química en la unidad de tiempo, y la semivida, tiempo necesario para reducir la concentración inicial de la sustancia al 50 %. Ginsberg (2002) y colaboradores recopilaron estos parámetros toxicocinéticos en niños y adultos para un total de 45 fármacos. El análisis de estos datos permitió a Hattis (2003) constatar que las semividas de fármacos administrados por vía oral en niños de 2 meses a 18 años presentaban un factor de 3,2 con respecto a los valores encontrados en adultos, como se observa en la Figura 3. Cabe destacar que la

mayoría de los fármacos evaluados se caracterizaban por tener semividas cortas inferiores a un día.

**Tabla1:** Resumen de la dependencia con la edad de los factores determinantes del comportamiento toxicocinético en niños en comparación con adultos normales.  
(Fte: Rylance, 1988)

	Edad del niño				
	Recién Nacido	0-4 semanas	5 semanas -1 año	1-4 años	5-12 años
<b>Absorción oral</b>	↓	↔	↔	↔	↔
<b>Distribución:</b>					
- Agua corporal	↑↑↑	↑↑	↑	↑	↑
- Grasa corporal	↓↓	↓	↓ (ligera)	↔	↔
- Albúmina en plasma	↓	↓	↓ (ligera)	↔	↔
<b>Biotransformación:</b>					
- Oxidación/hidrólisis	↓↓↓	↓↓	↑↑ (tras varias semanas)	↑	↑ (ligera)
- N-desmetilación	↓↓↓	↓	↑↑	↑	↔
- Acetilación	↓	↓	↑	↑	↔
- Conjugación/glucuronidación	↓↓	↓	↑	↑	↔
<b>Eliminación renal:</b>					
- Filtración glomerular	↓↓	↓	↓	↔	↔
- Segregación tubular	↓↓	↓	↓	↔	↔

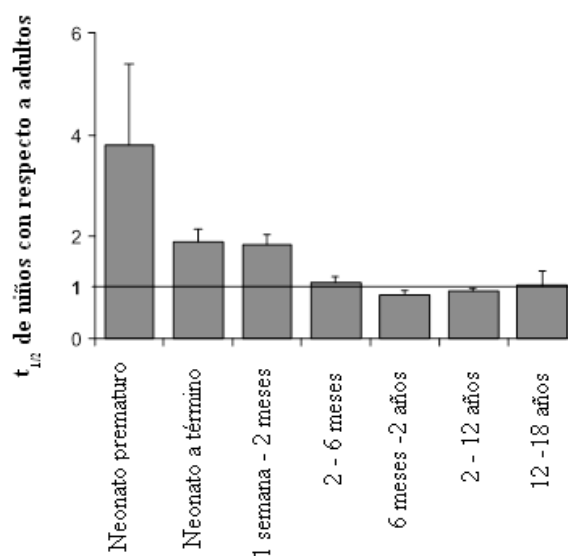
↑ = mayor, ↓ = menor, ↔ = sin modificación

Los parámetros toxicocinéticos y los modelos, cuando se encuentran disponibles, pueden resultar de utilidad para la evaluación de las semividas en lactantes y niños que se han sometido a una exposición concreta. Cuando no se dispone de modelos o datos toxicocinéticos específicos para cada sustancia, una alternativa que parece razonable es el ajuste de la dosis, basado en la superficie corporal. El ajuste la superficie corporal significa que la dosis oral en niños, en mg/kg de peso corporal/día, es mayor que en adultos en un factor de dos o similar (Renwick, 1998). Dicho ajuste de la dosis basado en la superficie corporal debe dar como resultado

unas concentraciones de compuestos químicos parentales en sangre o tejidos que sean comparables en niños y adultos, teniendo en cuenta que los factores toxicocinéticos determinantes están relacionados siempre con la superficial corporal. Cuando esto no sucede, y cuando el resto tóxico no es el compuesto químico parental, como en el caso de un amplio número de contaminantes ambientales, es muy probable que el enfoque por defecto de la extrapolación de adulto-niño no sea preciso. En tal caso, se pueden usar enfoques metodológicos de tipo fisiológico que tienen en cuenta los cambios cuantitativos en los factores determinantes fisiológicos y bioquímicos (Nong, 2006).

La diferencia en cuanto a susceptibilidad de adultos y niños no solo está relacionada con las diferencias de tipo tisular, sino que también puede deberse a factores toxicodinámicos o a la interacción entre el resto tóxico y las macromoléculas biológicas de los tejidos considerados, dando como resultado la aparición y evolución del daño causado (Gingsberg, 2004).





**Figura 3:** Resultados de semivida para 40 sustratos en niños con respecto a adultos. Una proporción de 1 indica que la semivida en adultos y niños es la misma. Las semividas para los tres primeros grupos de edad son significativamente diferentes de los valores en adultos. (Fte: Ginsberg, 2002).

## 1.2 Morbilidad Infantil Respiratoria. Exposición a Agentes Atmosféricos

Uno de los compartimentos ambientales más importantes para el desarrollo de la vida es la atmósfera. En el aire atmosférico se encuentran disponibles numerosas moléculas y compuestos químicos, tales como  $O_2$ ,  $N_2$ ,  $H_2O$ ,  $CO_2$ , entre otros, que resultan esenciales para el proceso de intercambio de gases tan fundamental para la vida. Asimismo, también existen otras sustancias de naturaleza química (contaminantes químicos), biológica (pólenes y esporas) o variables que se manifiestan de diferente forma en el medio atmosférico (variables meteorológicas), que pueden producir efectos determinantes sobre algunas de las funciones vitales. A continuación, se hace una revisión de las más representativas.

### 1.2.1. Agentes Meteorológicos

El frío, el calor, el viento, la humedad, la lluvia, la nieve, las tormentas, constituyen fenómenos esenciales del medio físico en el que se desenvuelve la vida y acompañan de manera inseparable al ser humano. Ya Hipócrates en el 400 A.C. describió la forma en que los vientos fríos y cálidos afectaban a las personas y sugirió la posible conexión entre las epidemias y las condiciones meteorológicas. Como ejemplo más reciente cabe destacar la ola de calor que afectó a Europa Occidental en verano de 2003 de forma dramática en términos de salud. España no fue una excepción: un primer estudio epidemiológico realizado antes de concluir del año cifró en

aproximadamente 6.500 fallecimientos el exceso de mortalidad sobre lo esperado en el período junio-agosto (SEE, 2003); a finales de junio de 2004, sin embargo, los datos sobre mortalidad proporcionados por el Instituto Nacional de Estadística señalaban que el total de fallecimientos durante los meses de junio, julio y agosto de 2003 ascendía a 97.609 personas, casi 13.000 más que en el mismo período del año anterior. Solo en agosto se contabilizaron 34.632 muertes, un 27 % más que en el mismo período en 2002, algo difícilmente explicable como resultado de la variación interanual. A la vista de estos datos, parece incuestionable la enorme importancia que los fenómenos meteorológicos extremos pueden tener sobre la salud de las personas, como se ha puesto de manifiesto en reiteradas ocasiones por numerosos estudios realizados a partir del último tercio del siglo XX.

La variable más estudiada, por ser sin duda la más importante en cuanto a efectos sobre morbi-mortalidad, es la temperatura. No obstante, lo que actúa en un momento determinado sobre el organismo de una persona no es sólo la variable temperatura, sino una determinada situación atmosférica de la que forman parte otras variables meteorológicas, tales como presión barométrica, humedad relativa, precipitación, viento, así como otras muy relacionadas con ellas como la contaminación química o el contenido polínico del ambiente.

## *Temperatura*

La temperatura interna normal del organismo en reposo oscila entre 36 y 37,5 °C, mientras que la de la piel, en contacto con el exterior, es aproximadamente 0,5 °C menor. La capacidad del organismo para mantener la temperatura corporal dentro de unos márgenes tan estrechos, a pesar de las amplias variaciones de la temperatura ambiental, es posible gracias a un sofisticado sistema regido por el centro termorregulador del hipotálamo que permite equilibrar los mecanismos de producción y eliminación de calor y, de ese modo, mantener constante la temperatura. Básicamente, los ajustes se producen de la siguiente forma.

Cuando la temperatura ambiental es elevada se ponen en marcha diferentes mecanismos que permiten al cuerpo perder calor: 1) Aumento de la frecuencia cardiaca y dilatación de los vasos sanguíneos periféricos, con el consiguiente aumento de flujo sanguíneo de la piel y pérdida de calor por irradiación; 2) Sudoración: al evaporarse el sudor se produce un enfriamiento corporal. Por cada gramo de agua evaporada desde la superficie corporal se pierden 0,6 calorías; 3) Hiperventilación: al incrementarse la frecuencia respiratoria aumenta la cantidad de calor que expulsamos con el aire en cada espiración.

Por el contrario, cuando la temperatura exterior desciende, el sistema de termorregulación intenta mantener la temperatura corporal a través de: 1) Aumento de la

producción de calor mediante un aumento del metabolismo: la fibrilación muscular, responsable del temblor o tiritera, no es sino un mecanismo reflejo mediante el que se desprenden grandes cantidades de calor en los músculos; 2) Reducción de pérdidas de calor mediante una vasoconstricción cutánea: disminuye la cantidad de calor que transporta la sangre desde el interior de la superficie del cuerpo.

Existe un intervalo de temperaturas en el que el sistema de termo-regulación se encuentra en un estado de mínima actividad y el individuo experimenta una sensación de confort térmico. A medida que la temperatura ambiente se aleja de esa zona de bienestar, por uno u otro lado, el sistema termo-regulador aumenta su actividad y los ajustes que se producen a través de los mecanismos descritos se perciben como malestar térmico. Puede llegar un momento en el que las temperaturas alcancen valores extremos y los mecanismos de termo-regulación queden desbordados, con el consiguiente riesgo para la salud que ello supone. Para cada individuo, en función de la edad, estado de salud y otras variables que determinan su vulnerabilidad, la temperatura a la cual se produce el fracaso de los mecanismos de termo-regulación puede variar.

Un gran número de estudios han evaluado las relaciones existentes entre temperatura ambiente y morbilidad. Las causas más comunes de morbilidad evaluadas incluyen enfermedades cardiovasculares y respiratorias (Ren, 2006; Lin, 2009; Michelozi, 2009) y patologías específicas tales como accidente cerebrovascular (Wang, 2009), infarto

agudo de miocardio (Ebi, 2004; Ye, 2004) y síndrome coronario agudo (Panagiotakos, 2004; Liang, 2008).

Algunos estudios han evaluado los daños directos provocados por el frío durante el invierno, tales como quemaduras por frío e hipotermia (Juopperi 2002; Hassi, 2005). Otros estudios de morbilidad relacionada con temperaturas frías se han centrado en el análisis de patologías tales como accidente cerebrovascular isquémico (Hong, 2003), episodios coronarios (Barnett, 2005) y enfermedades respiratorias y cardiovasculares (Hajat, 2002; 2004).

Se ha encontrado una relación no lineal por parte de algunos autores, con patrones característicos con forma de U, V o J (Kovats, 2004; Liang 2008; Lin, 2009; Linares, 2008a), en los que se aprecia un valor mínimo de morbilidad a un determinado valor discreto de temperatura o intervalo de temperatura, denominada *temperatura umbral*, y una mayor morbilidad por encima y por debajo de ese valor umbral. No obstante, poco estudios han demostrado temperaturas umbral que se aprecien con claridad basándose en ajustes de modelos (Kovats, 2004; Lin, 2009).

Existen evidencias de que, desde el punto de vista de la morbilidad, la temperatura umbral de frío y calor varía con la ubicación geográfica (Bayentin, 2010). También se han identificado diferentes umbrales para diferentes enfermedades. En Greater London, se apreció un gran aumento del número de visitas a urgencias hospitalarias

por enfermedades de tipo respiratorio por encima de 23 °C, mientras que el número de visitas por patologías de tipo renal aumentó por encima de una temperatura más baja de 18 °C (Kovats, 2004).

A pesar de la variación entre los distintos tipos de patologías específicas, se ha constatado una asociación clara entre morbilidad total y los fenómenos de "*ola de calor*". Durante la ola de calor acontecida en Chicago en 1995, se produjo un aumento de 35 % en los ingresos hospitalarios para personas de más de 65 años, en comparación con el número medio de ingresos durante semanas comparables (Semenza, 1999). En Inglaterra, durante el año 2003, el calor provocó un aumento de 1 % del número de visitas totales registradas en los servicios hospitalarios de urgencias (Johnson, 2005).

Algunos estudios han profundizado en los patrones temporales, concretamente en la estructura de retardo de la asociación entre exposición a la temperatura en los días previos y riesgo para la salud en un día particular. Se han constatado retardos en la asociación entre temperatura y morbilidad que varían desde el mismo día (Green, 2009) hasta 1 mes (Chang, 2004), predominando los retardos más cortos durante las temporadas más cálidas del año y los retardos más largos durante las temporadas más frías (Hajat, 2002; Barnett, 2005). Los estudios más recientes presentan que los efectos se producen fundamentalmente a corto plazo en el mismo día y hasta 3 días antes de la exposición al calor (Green, 2009; Lin, 2009).

En los estudios que pretenden relacionar mortalidad y temperatura, se ha evidenciado el denominado "*efecto cosecha*" que consiste en un aumento repentino del número de casos de mortalidad en pacientes terminales, con respecto a las defunciones que se hubieran producido más tarde en el tiempo en ausencia de dicha exposición a las temperaturas extremas (Braga, 2002; Muggeo, 2009).

Algunos factores sociodemográficos pueden actuar como agentes de confusión y modificación de la relación temperatura-morbilidad. Normalmente, los niños y las personas de edad avanzada son más susceptibles a los riesgos para la salud derivados de la exposición a temperaturas frías o cálidas. Aunque existen evidencias de aumentos relacionados con el calor en el número de visitas a los servicios hospitalarios de urgencias en niños menores de 5 años (Kovats, 2004), la mayoría de los estudios apuntan a que el grupo de edad con el riesgo más elevado son las personas de más de 65 años (Knowlton, 2009) o 75 años (Kovats, 2004; Lin, 2009). También se han encontrado diferencias entre individuos de distinto sexo (Panagiotakos, 2004) y etnia/raza (Lin, 2009).

### *Presión Atmosférica*

La presión barométrica se define como el peso del aire por unidad de superficie. Ejercida en todas las direcciones, dicha presión presenta una escala de medición en milímetros de mercurio (Hg), milibares o hectopascales. A nivel del mar la presión



atmosférica es de 760 mm de Hg (1.013 milibares). A medida que aumenta la altura, disminuye la presión atmosférica, aproximadamente 1 mb por cada 9 metros o 110 mb por cada 1.000 metros.

En los últimos años se han desarrollado diversos estudios para valorar la influencia de la presión atmosférica sobre una serie de enfermedades, sobre todo circulatorias y respiratorias. Se han constatado asociaciones significativas entre hemorragia intracerebral por ruptura de aneurismas y presiones atmosféricas elevadas, mientras que en otros parece que el factor clave son los cambios bruscos en los valores de presión atmosférica, sobre todo en el período frío del año (Landers, 1997; Buxton, 2001).

En un estudio retrospectivo desarrollado en la ciudad francesa de Lille, se siguió a 257.000 hombres, de edades entre 25 y 64 años, durante 10 años y se detectó una relación con forma de V entre la presión atmosférica y la tasa de episodios coronarios, correspondiendo la tasa mínima con una presión atmosférica de 1.016 milibares, aproximadamente el punto de separación entre altas y bajas presiones (Sandrine, 1999).

En cuanto a patologías de tipo respiratorio, se ha postulado que los neumotórax espontáneos se desarrollan a causa de la ruptura de bullas subpleurales y que los cambios de presión atmosférica pueden contribuir a ello. En un estudio llevado a

cabo en Valencia para verificar dicha hipótesis, no fue posible constatar dicha asociación (Suarez, 2000). En cambio, en el análisis retrospectivo de 5 años de ingresos por neumotórax espontáneo, Scott (1989) observó que hasta el 72 % de los casos había estado expuesto al menos a un cambio inusual de presión atmosférica en los 4 días previos al inicio de los síntomas.

En la Comunidad de Madrid, se ha objetivado una asociación entre las altas presiones invernales y la mortalidad por causas respiratorias o circulatorias. La presencia continuada de una zona de altas presiones, anticiclón, durante el invierno coincide con las temperaturas más bajas. Por otra parte, la estabilidad atmosférica característica de las situaciones de altas presiones, con ausencia de viento, impide la dispersión de los contaminantes atmosféricos. Ambos factores, temperaturas bajas y elevada concentración de contaminantes, están vinculados a un aumento de la mortalidad, por tanto podrían ser los mecanismos que explicaran la asociación encontrada (González, 2001).

### *Humedad Relativa*

Existen varias formas de expresar la humedad del aire pero el parámetro más utilizado es la humedad relativa, que expresa el grado de saturación de humedad presente en el aire. Normalmente, el aire está parcialmente saturado de humedad. Puede considerarse un ambiente húmedo a partir de 60 % y seco por debajo de 40 %

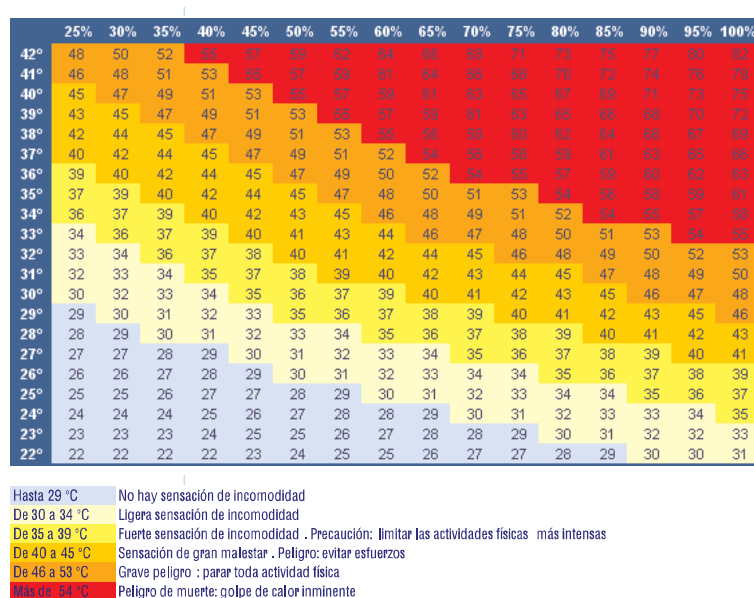
de humedad relativa. Cuando la humedad relativa es de 100 % el aire está completamente saturado.

La humedad relativa determina la capacidad que tiene el cuerpo de enfriarse a través de la evaporación del sudor. En presencia de humedad el sudor tarda más en evaporarse, por lo que para mantener la misma tasa de evaporación es preciso sudar más, originándose una incomodidad superior a la que se tendría con la misma temperatura en un ambiente seco.

El confort térmico, es decir la sensación de comodidad o incomodidad experimentada por un individuo, se ve afectado principalmente por tres factores: temperatura del aire, humedad relativa y velocidad del viento. La temperatura aparente es uno de los índices más usados para expresar la sensación de confort térmico (de Souza, 2012). La Figura 4 muestra un gráfico de confort térmico.

Apenas existen estudios que analicen de forma exclusiva la relación existente entre humedad relativa y mortalidad/morbilidad. La mayoría de las veces los efectos se estudian de manera combinada con la temperatura (Su, 2014). La combinación de frío y humedad puede ser el desencadenante de crisis asmáticas, producir el empeoramiento de patologías de bronquitis crónica así como el aumento del número de procesos infecciosos que afectan tanto a vías respiratorias como al propio parénquima pulmonar (neumonía). También hay estudios que apuntan a que la

combinación de frío y humedad en un contexto de bajas presiones favorece una mayor incidencia de infarto de miocardio (Sarna, 1977; Kunst, 1993).



**Figura 4:** Diagrama de Confort Térmico. Temperatura aparente (°C) vs Humedad Relat. (%).  
(Fte: CAM, 2006).

## Viento

El calentamiento desigual de la superficie terrestre y las diferencias de presión que se originan dan lugar a una serie de movimientos compensatorios que se conocen como *viento*. Sus principales características son la dirección, procedencia y velocidad. La dirección depende de la distribución y evolución de los centros de presiones: se desplaza desde los centros de alta presión o anticiclones, hacia los de baja presión o depresiones. Su fuerza es tanto mayor cuanto mayor sea el gradiente de presiones.

Los vientos con una velocidad de hasta 1 m/s no se perciben; a velocidades entre 1-4 m/s se perciben de forma ligera; por encima de 8 m/s se sienten de manera ostensible.

El viento tiene un efecto refrescante que es inversamente proporcional a la temperatura del aire. A temperaturas ambientales por debajo de la temperatura de la piel (36-37 °C), el movimiento del aire causa enfriamiento al aumentar la pérdida de calor corporal de dos formas: convección, que elimina la capa de aire caliente que normalmente rodea al cuerpo y evaporación rápida del sudor. Cuanto mayor es la velocidad del viento, mayor es la rapidez con la que se produce la pérdida de calor por ambos mecanismos. Por el contrario, cuando la temperatura del aire es superior a la temperatura de la piel, el viento puede aumentar la sensación de calor.

La expresión *windchill* se utiliza para describir el efecto combinado de las bajas temperaturas y el viento. Un día de invierno con un fuerte viento puede parecer mucho más frío que otro con viento suave o viento en calma aunque la temperatura sea idéntica. La razón está en la mayor pérdida corporal de calor por efecto del viento, tanto mayor cuanto mayor sea la velocidad de éste.

No son muchos los estudios acerca de los efectos del viento sobre la salud. En Inglaterra, Gill et al. (1988), hallaron una asociación entre el factor *windchill* y los ingresos hospitalarios por determinado tipo de accidentes cerebrovasculares como

hemorragia subaracnoidea o infarto cerebral tromboembólico. En los Países Bajos, Kunst (1994), halló que el factor *windchill* estaba más relacionado con la mortalidad en general y especialmente con la mortalidad cardíaca que las bajas temperaturas consideradas de forma aislada.

Algunas investigaciones se han centrado en el estudio del efecto de la velocidad del viento, de manera conjunta o por separado de los efectos de la temperatura, sobre la mortalidad. Alberdi et al. (1988), Mackenbach et al. (1993) y Carder et al. (2005) no pudieron concluir que exista una asociación significativa entre velocidad del viento y mortalidad cardio-respiratoria. Por el contrario, un estudio desarrollado por Kunst et al. (1993) observó que los efectos de las bajas temperaturas sobre la mortalidad eran mayores con velocidades de viento elevadas.

### 1.2.2. Agentes Químicos

La contaminación atmosférica de origen químico en las grandes ciudades y sus efectos nocivos sobre la salud infantil constituyen un problema de amplia aceptación. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2002), cada año se produce la muerte de 5 millones de niños como consecuencia de la contaminación atmosférica. Uno de los episodios más destacados desde el punto de vista de impacto sobre la salud infantil tuvo lugar el 1-5 Diciembre de 1952 en Londres. Una situación atmosférica de altas presiones junto con la casi nula circulación de vientos atmosféricos se tradujo en una acumulación extraordinaria de humo de carbón en el

valle del río Thames. Esa semana se evidenciaron en Londres aproximadamente 4.000 muertes que continuaron durante las semanas sucesivas, lo que dejó constancia de los efectos de carácter tanto inmediato como retardado (PHS, 1954; Anderson, 1999). Aunque la mayoría de las muertes se evidenciaron entre adultos ancianos, la mortalidad infantil se vio seriamente afectada, aumentando hasta el doble la tasa de muertes pos-neonatales (Schwartz, 1994).

Por un lado los focos de emisión estacionarios, sistemas de calefacción residenciales, instalaciones industriales, instalaciones de eliminación de residuos y por otro, los focos difusos, fundamentalmente el tráfico de vehículos, constituyen los principales aportes de estos contaminantes a la atmósfera. Entre los más importantes por su abundancia y efectos nocivos sobre la salud cabe destacar dióxido de azufre ( $SO_2$ ), materia particulada en suspensión ( $PM$ ), óxidos de nitrógeno ( $NO_x$ ), monóxido de carbono ( $CO$ ), ozono ( $O_3$ ) y plomo ( $Pb$ ).

### *Dióxido de Azufre ( $SO_2$ )*

El dióxido de azufre es un contaminante primario, gaseoso, incoloro, soluble en agua, no inflamable y de olor fuerte e irritante. De manera natural se origina en las erupciones volcánicas. Desde el punto de vista antropogénico, se forma principalmente como resultado de procesos de combustión que incorporan carburantes de origen fósil, es decir carbón, fuelóleo, gasóleo. A escala industrial, las principales fuentes de emisión son las centrales térmicas de generación de energía así

como otros procesos industriales de combustión, mientras que en el ámbito urbano, la utilización de combustibles fósiles en los sistemas domésticos de calefacción y en los motores de vehículos pesados constituyen los principales focos emisores.

Una vez emitido, el dióxido de azufre tiene una vida media corta en la atmósfera, de 2 a 4 días. Aproximadamente la mitad del  $SO_2$  emitido vuelve a depositarse en superficie, ya sea en forma seca o húmeda, y el resto se convierte en iones sulfato  $SO_4^{2-}$  o experimenta hidrólisis pudiendo dar lugar a ácido sulfúrico  $H_2SO_4$ . La principal ruta de exposición a este contaminante es la inhalación, y como tal, es la que tiene interés desde el punto de vista de efectos sobre la salud.

Los efectos agudos de  $SO_2$  en concentraciones ambientales se pueden evaluar de manera apropiada por medio de estudios que analizan la exposición a corto plazo en voluntarios humanos. Sin embargo, los efectos derivados de una exposición a largo plazo únicamente se pueden estudiar a nivel experimental con animales. De manera general, los estudios realizados permiten extraer las siguientes conclusiones:

- Parece existir un espectro continuo de sensibilidad frente a  $SO_2$ , de modo que una concentración determinada del contaminante puede no provocar efecto alguno en algunas personas, mientras que induce broncoconstricción aguda en otras. Las personas asmáticas son un grupo particularmente sensible (Lawther, 1975; Horstman, 1988).



- Debido a que es altamente soluble,  $SO_2$  se absorbe fácilmente en el tracto respiratorio superior y sus efectos son tanto mayores cuanto mayor es la penetración hacia las vías respiratorias bajas (Bethel, 1983).
- La respuesta a  $SO_2$  inhalado es rápida, alcanzándose normalmente el efecto máximo en pocos minutos (Sheppard, 1981). La exposición continuada generalmente no aumenta la respuesta, y existe una tendencia gradual a la disminución (Lawther, 1975).
- Habitualmente, los efectos son de corta duración. La función pulmonar se vuelve normal tras un período de minutos o pocas horas, admitiéndose variaciones en función del individuo y la gravedad de la respuesta.
- Los experimentos normalmente se llevan a cabo a temperatura ambiente, aunque se ha constatado cierto incremento de respuesta, al menos en personas asmáticas, cuando se administra  $SO_2$  en presencia de aire frío (Sheppard, 1984).

Se han observado disminuciones de los valores medios de función pulmonar entre grupos de individuos normales en reposo con exposiciones a 4.000 ppb ( $11.440 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) (Linn, 1984) y 5.000 ppb ( $14.300 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) (Lawther, 1975). No se han constatado cambios significativos en la función pulmonar media del grupo por debajo de 1.000 ppb ( $2.860 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) incluso en presencia de ejercicio, aunque se apreciaron evidencias de mayor dificultad respiratoria a esos valores. Con la

información disponible hasta la actualidad, la principal conclusión que puede extraerse es que la concentración mínima que puede inducir cambios en la función pulmonar en personas asmáticas que realizan ejercicio es del orden de 400 ppb ( $1.144 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ).

El objetivo principal de los estudios epidemiológicos de contaminación atmosférica en la última década ha sido el estudio de la materia particulada y sus efectos sobre la salud. No obstante, también se han llevado a cabo numerosos estudios sobre  $\text{SO}_2$  y otros contaminantes gaseosos como potenciales agentes de confusión de los efectos de la materia particulada.

El estudio *Air Pollution and Health: A European Approach* (APHEA) constituye una de las iniciativas más completas en la materia (Katsouyanni, 1997). La fase 1 del estudio examina asociaciones entre número de visitas a los servicios hospitalarios de urgencias por asma y negro de humo (fracción de combustión incompleta de un combustible carbonado), dióxido de azufre, dióxido de nitrógeno y ozono en cuatro ciudades europeas (Sunyer, 1997). Se estudiaron niños menores de 15 años y adultos de 15-65 años. Los niveles medios de dióxido de azufre en estas ciudades variaron de  $16 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (Helsinki) a  $41 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (Barcelona). Se encontraron asociaciones entre el número de visitas a los servicios de urgencias por asma para  $\text{NO}_2$  en adultos y  $\text{SO}_2$  en niños.

Spix et al. (1998) observaron asociaciones entre contaminación atmosférica e ingresos hospitalarios por enfermedades respiratorias en función de la edad, 15-64 años y más de 65 años en cinco ciudades del Oeste de Europa como parte del proyecto APHEA. Los niveles medios de  $SO_2$  en estas ciudades variaron de  $21 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (Amsterdam) a  $66 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (Milán). En este estudio, la mayoría de las asociaciones consistentes tanto para adultos como ancianos se hallaron con ozono. Los autores concluyen que *“no existen evidencias consistentes de que el contaminante  $SO_2$  presente influencia alguna sobre los ingresos por causas respiratorias”*.

Sunnyer et al. (2003) examinaron específicamente los efectos de dióxido de azufre sobre los ingresos por causas respiratorias en siete ciudades europeas, como parte de la fase 2 del proyecto APHEA. Los niveles medios de dióxido de azufre en esas ciudades variaron de  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (Estocolmo) a  $21.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (Londres). Se estudiaron niños menores de 15 años y adultos de 15-65 años. Se apreciaron asociaciones entre  $SO_2$  y los ingresos por asma en niños, pero no se apreciaron con otras enfermedades respiratorias en otros grupos de edad. Los autores también constataron que la estimación del riesgo de  $SO_2$  era sensible a la inclusión de materia particulada o monóxido de carbono en los modelos.

Existen otros estudios de menor alcance que sugieren influencia de  $SO_2$  sobre las cifras de registro respiratorias y cardiovasculares. Un estudio de seguimiento durante 6 meses realizados en niños asmáticos en París (concentración media de  $SO_2$  =

225  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) apreció una asociación entre la contaminación atmosférica y mayor probabilidad de síntomas y ataques de asma en niños (Segala, 1998). La asociación más intensa se encontró para el riesgo de ataques por asma y dióxido de azufre en el mismo día, es decir, sin retardo temporal alguno.

### *Materia Particulada en Suspensión (PM)*

La materia particulada en suspensión (*PM*) en entornos urbanos es una compleja mezcla de componentes con características físicas y químicas bien diferenciadas que resultan relevantes a la hora de determinar sus efectos sobre la salud. Una de las más importantes es el *diámetro aerodinámico*, debido a que el tamaño de la partícula es un aspecto clave a la hora de evaluar la probabilidad de deposición en las distintas partes del tracto respiratorio.

En entornos urbanos, generalmente, *PM* se puede separar en tres fracciones principales en función del tamaño de la partícula: partículas gruesas con diámetro aerodinámico menor que 10  $\mu\text{m}$  ( $PM_{10}$ ); partículas finas con diámetro aerodinámico menor que 2,5  $\mu\text{m}$  ( $PM_{2,5}$ ); y partículas ultrafinas, con diámetro aerodinámico menor que 0,1  $\mu\text{m}$  (100 nm). La contribución de cada una de estas fracciones al contenido total de materia particulada en suspensión puede variar.

Las principales fuentes de emisión incluyen los procesos de combustión que incorporan combustibles de origen fósil - carbón, gasolina, gasóleo - principalmente

en sistemas de calefacción residenciales y motores de combustión interna de vehículos, así como la quema de biomasa, ya sea accidental en incendios forestales o intencionada derivada de prácticas agrícolas. Así, los niveles de concentración de *PM* en el aire atmosférico pueden variar mucho de unas ciudades a otras.

Los datos del estudio PEACE “*Pollution Effects on Asthmatic Children in Europe*” llevado a cabo en 28 ciudades Europeas (Hoek, 1997) permiten apuntar bajas concentraciones de  $PM_{10}$  en el Norte de Europa, con valores medios urbanos de aproximadamente  $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Las concentraciones más elevadas se encontraron en áreas de elevada población y elevada densidad de tráfico tales como Amsterdam y Berlín ( $40\text{-}50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) y ciudades centroeuropeas como Budapest ( $57 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ), mientras que las concentraciones más elevadas se observaron en puntos del Sur de Europa tales como Pisa ( $61 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) y Atenas ( $98 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ).

Las partículas presentes en el aire inhalado se depositan de forma selectiva a lo largo del tracto respiratorio en función de su tamaño. Son múltiples las evidencias que muestran los efectos nocivos y las consecuencias derivadas de la inhalación de *PM* sobre los pulmones y otros órganos. La inflamación se considera el principal efecto, produciéndose ésta por estrés oxidativo mediante factores de transcripción sensibles a reacciones de tipo redox, tales como NF- $\kappa$ B (Donaldson, 2003). La exposición a *PM* produce una cascada de eventos moleculares que incluyen activación de NF- $\kappa$ B y AP-1, flujo de  $\text{Ca}^{++}$ , activación de quinasas, fosforilación de moléculas transmisoras

de señal, expresión genética y traducción para dar lugar a citoquinas y quimioquinas pro-inflamatorias tales como IL-8 y TNF $\alpha$  (Nemmar, 2003; Donaldson, 2004).

Son múltiples los ejemplos de estudios desarrollados a lo largo de todo el mundo para evaluar el efecto de la contaminación por *PM* en niños. Se ha comprobado que la exposición de larga duración a *PM* puede afectar a los parámetros normales de desarrollo y función pulmonar, habiéndose constatado problemas de alteración, retraso y disfunción pulmonar (Gauderman, 2000; Yu, 2000). Otros estudios han permitido constatar exacerbaciones en patologías de tipo respiratorio en niños, en particular asma, bronquitis y tos crónica. Un estudio realizado en California apreció mayor probabilidad de síntomas de bronquitis en niños asmáticos expuestos a niveles elevados de contaminación, especialmente *PM* (McConell, 1999). Otra iniciativa llevada a cabo en Francia permitió concluir que la contaminación por *PM*<sub>10</sub> es responsable de 450.000 casos de bronquitis aguda y 243.000 ataques de asma anuales en niños (Kunzli, 2000). En sintonía con ello, Schwartz (2004) demostró que la tasa de bronquitis y tos crónica se reducían en aquellas zonas con menor concentración atmosférica de *PM*. Según datos de la OMS (OMS, 2003), de acuerdo con un estudio realizado en 8 ciudades italianas, el 28,6 % de todos los casos de bronquitis aguda en niños menores de 15 años resultó atribuible a *PM*.

Algunos autores también se han centrado en el estudio de la estructuras de retardo (vocablo inglés “*lag*”). En determinados casos, se ha comprobado que el efecto que la

variable de contaminación atmosférica produce sobre la variable clínica observada no es inmediato, sino que se manifiesta con un cierto retardo temporal, normalmente de 1 a varios días. Sheppard et al. (2003) comprobaron que las asociaciones más intensas entre hospitalización por asma y  $PM_{10}$  tenían lugar con un retardo de 1 día. Tolbert et al. (2000) observaron asociaciones similares a las de Sheppard en un estudio realizado en niños. En ocasiones, también se ha evaluado el retardo acumulado, es decir, el correspondiente a la media móvil de una serie de días anteriores a la observación del efecto. Lipsett et al. (1997) y Lin et al. (2000) observaron que períodos de media móvil más largos (de 5 a 7 días) daban lugar a efectos de  $PM_{10}$  más intensos sobre las hospitalizaciones/visitas a los servicios hospitalarios de urgencias por patología de asma. Otros grupos de investigación también han constado observaciones similares, para período de retardo de 2, 3 y 4 días (Mortimer, 2002; Ostro, 2001).

### *Óxidos de Nitrógeno ( $NO_x$ )*

Los óxidos de nitrógeno ( $NO_x$ ) son una compleja mezcla de óxido nitroso ( $N_2O$ ), óxido nítrico ( $NO$ ) y dióxido de nitrógeno ( $NO_2$ ) que se forma por reacción química de nitrógeno y oxígeno. El  $N_2O$  es un gas no tóxico, de olor ligeramente dulce e incoloro, conocido como “gas de la risa”, que existe como componente natural de la atmósfera y usado frecuentemente como anestésico. El  $NO$  es un gas no tóxico, incoloro, inodoro e insípido que en el aire se transforma rápidamente en  $NO_2$  por acción del ozono ( $O_3$ ). El  $NO_2$  es un gas fuertemente oxidante e irritante, de color rojizo, que absorbe luz adoptando un color amarillo-marrón que puede observarse

en ocasiones en forma de neblina espesa o *smog fotoquímico* en el aire de muchas ciudades (Figura 5). Desde el punto de vista de efectos sobre la salud, el más importante de todos ellos es el  $\text{NO}_2$ .



**Figura 5:** Smog fotoquímico en la ciudad de Madrid.

Las emisiones de  $\text{NO}_x$  pueden tener un origen natural – descomposición bacteriana de nitratos orgánicos, incendios forestales, quema de rastrojos y actividad volcánica – o antropogénico – procesos de combustión de fuentes estacionarias (calefacción residencial, plantas de generación de energía eléctrica) y fuentes difusas (motores de combustión interna de vehículos y barcos). Generalmente, las concentraciones medias anuales de  $\text{NO}_2$  en entornos urbanos a nivel mundial están dentro del intervalo de 20-90  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (0,01-0,05 ppm), pudiéndose producir variaciones en función del momento del día, temporada del año y condición meteorológica (Berglund, 1993; HM, 1993).



Debido a que  $NO_2$  existe como gas en el medio ambiente, la única ruta de exposición relevante en humanos es la inhalación. Tras la inhalación, aproximadamente 70-90 % de  $NO_2$  puede experimentar absorción por parte de los tejidos del tracto respiratorio, condición que aumenta con el ejercicio, pudiendo permanecer en los pulmones durante largos períodos de tiempo e incorporándose en ocasiones a los fluidos corporales tales como sangre y orina (Bauer, 1986; EPA, 1993).

En general, durante exposiciones agudas controladas, se ha comprobado que se requieren concentraciones de  $1.880 \mu g/m^3$  (1,0 ppm) para inducir cambios en la función pulmonar en adultos sanos (Salome, 1996). Por debajo de esos valores no se han apreciado síntomas significativos ni en asmáticos ni en individuos sanos. Los efectos de  $NO_2$  en concentraciones elevadas ( $5.640 - 7.520 \mu g/m^3$ ; 3,0-4,0 ppm) sobre las células de lavado bronquial y los mediadores inflamatorios incluyen una serie de efectos relevantes. Entre ellos, cabe mencionar reducción de la actividad del inhibidor de proteasa alfa-1, mayor número de neutrófilos en individuos sanos con exposiciones de  $3.760 \mu g/m^3$  (2,0 ppm) durante 4-6 horas con ejercicio intermitente y menor número de mastocitos, linfocitos y macrófagos alveolares en individuos sanos expuestos a  $7.520 \mu g/m^3$  (4,0 ppm) con ejercicio intermitente durante 20 minutos al día (Frampton, 1992; Sandstrom, 1992).

Desde el punto de vista de estudios epidemiológicos, se ha comprobado que  $NO_2$  está estrechamente relacionado con  $PM$  ya que ambos proceden de fuentes de

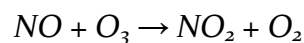
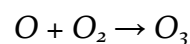
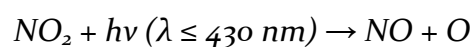
emisión muy similares. Son varios los estudios que han constatado una alta correlación entre las concentraciones de  $NO_2$  y  $PM$  en suspensión generados a partir de las mismas fuentes de combustión. Existe una alta correlación entre  $NO_x$  y el carbono orgánico y elemental, ácidos inorgánicos,  $PM_{2,5}$  y  $PM_{0,1}$ , de manera que se puede considerar  $NO_2$  como un excelente indicador de la compleja mezcla de gases y partículas que se genera en los motores de combustión de los vehículos (Seaton, 2003). Es por ello que resulta complicado diferenciar los efectos de  $NO_2$  de otros contaminantes en los estudios epidemiológicos.

Un estudio realizado en Londres durante 1992-1994, para analizar la asociación entre contaminantes atmosféricos y visitas a los servicios hospitalarios de urgencias por patología respiratoria, reveló una estrecha asociación entre las concentraciones de  $NO_2$  y las visitas por asma en niños, especialmente durante la temporada cálida.  $PM_{10}$  y  $SO_2$  mostraron también el mismo efecto (Atkinson, 1999). Otro estudio analítico de series temporales llevado a cabo en Roma en 1995-1997 arrojó resultados muy similares a los de Londres, con respecto a los ingresos por asma en niños:  $NO_2$  estaba estrechamente relacionado con los ingresos totales por causas respiratorias, en particular con las infecciones respiratorias agudas y asma en niños (Fusco, 2001). En Asia, Lee et al. (2002) analizaron los ingresos hospitalarios por asma aguda en Seúl, durante un periodo de dos años, comprobando que  $PM_{10}$ ,  $NO_2$  y ozono estaban todos relacionados con los ingresos por asma, hallándose las asociaciones más intensas para  $NO_2$  y ozono.

En resumen y a la vista de los datos que aportan los estudios realizados, a pesar de que algunos de ellos han constatado un efecto individual de  $NO_2$  sobre la salud en niños, resulta incierto saber si  $NO_2$  actúa como contaminante activo propiamente dicho interaccionando con otros contaminantes tales como  $PM$  u ozono, o si actúa como especie sustituta de la emisión de otros contaminantes generados en los motores de combustión de vehículos.

### *Ozono ( $O_3$ )*

El ozono y otros oxidantes fotoquímicos son contaminantes que no se emiten de forma directa por medio de fuente primarias. Engloban un grupo de especies químicas formadas a través de una serie de reacciones complejas en la atmósfera, que se producen por medio de la energía transferida a las moléculas de  $NO_2$  cuando absorben luz procedente de la radiación solar. Las ecuaciones generales simplificadas que regulan la fotoquímica atmosférica se pueden resumir como se muestra a continuación:



La concentración ambiental de ozono depende de varios factores; intensidad de radiación solar, convección atmosférica, altura de la capa de inversión térmica,

concentración de  $\text{NO}_x$  y compuestos orgánicos volátiles (precursores), proporción de compuestos orgánicos volátiles con respecto  $\text{NO}_x$  y mezcla vertical entre estratosfera y troposfera. Una vez formado,  $\text{O}_3$  puede viajar según las condiciones de viento dominante, tendiendo a alcanzar concentraciones más elevadas en zonas suburbanas y ubicaciones remotas en las cuales apenas hay viento o en puntos de elevada altitud (Suh, 2000; Geyh, 2000).

La captación de ozono por parte del cuerpo humano se produce de forma casi exclusiva por inhalación y, en una proporción muy baja, por vía dérmica. La mayoría de la absorción del  $\text{O}_3$  ambiental tiene lugar en el tracto respiratorio superior y en las vías respiratorias intra-torácicas (Sarangapani, 2003). Debido a que la eliminación de  $\text{O}_3$  en el tracto respiratorio superior es menor para la inhalación oral que para la inhalación nasal, el poder de penetración en los pulmones es mucho mayor para las personas que se encuentran realizando actividad física intensa. Desde el punto de vista de los mecanismos que ejercen la mediación de las lesiones inducidas por  $\text{O}_3$ , cabe destacar:

- La inhalación de  $\text{O}_3$  a corto plazo induce una inflamación difusa de todo el tracto respiratorio, aunque algunas partes de las vías respiratorias resultan más susceptibles: la cavidad nasal y la zona de transición entre las vías respiratorias de comunicación y las vías respiratorias de intercambio de gases.

- $O_3$  afecta a las defensas pulmonares por medio de varios mecanismos: impide la depuración/limpieza mucociliar, menor actividad de macrófagos y efectos sobre los linfocitos del aparato circulatorio.
- $O_3$  provoca hiper-sensibilidad bronquial a las concentraciones ambientales.
- A pesar de la menor respuesta al  $O_3$  tras exposiciones repetidas, la inflamación pulmonar puede persistir, principalmente en las unidades de los bronquiolos terminales.
- Una historia clínica con enfermedades pulmonares, la edad y los factores genéticos afectan a la susceptibilidad frente a la posible lesión.
- Existen evidencias de neurotoxicidad inducida por  $O_3$ .

Se ha comprobado en numerosas ocasiones que  $O_3$  tiene un marcado efecto sobre la morbilidad. Se han empleado diferentes indicadores, aunque la mayoría de los estudios se centran en enfermedades y trastornos de tipo respiratorio. Variables como el absentismo escolar, los ingresos hospitalarios o el número de visitas a los servicios hospitalarios de urgencias por asma, infección respiratoria y exacerbación de enfermedades crónicas de las vías respiratorias son algunos de los parámetros de control de salud más utilizados.

En un estudio realizado en Ciudad de Méjico, se encontraron asociaciones (aumento de 20 %) entre absentismo escolar debido a episodios de tipo respiratorio en niños de guardería y concentraciones de  $O_3$  mayores de  $260 \mu\text{g}/\text{m}^3$  durante dos días consecutivos, observándose una intensificación del efecto con valores de baja temperatura (Romieu, 2002). Un estudio de series temporales llevado a cabo en República de Corea constató un aumento del absentismo escolar en niños de 4-13 años en relación con las concentraciones de  $O_3$  (riesgo relativo de 1,08 con respecto a un aumento de  $32 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) (Park, 2002).

En un estudio llevado a cabo en New Haven, área de Connecticut, las concentraciones de  $O_3$  presentaron una asociación estadística significativa con síntomas respiratorios en niños asmáticos: un aumento de  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$  en la concentración horaria de  $O_3$  se asoció con una mayor probabilidad de sibilancias (35 %) y opresión torácica (47 %) (Gent, 2003).

Existen muchos estudios de multi-ciudad que establecen relación entre el número de ingresos hospitalarios por enfermedades respiratorias y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tanto en América (Burnett, 1997; Moolgavkar, 2000) como en Europa (Anderson, 1997; Spix, 1998). Los efectos de  $O_3$  sobre los ingresos por causas respiratorias parecen intensificarse durante la temporada cálida. La gran mayoría de los estudios aprecian asociaciones estadísticas positivas entre las variaciones de las concentraciones ambientales de  $O_3$  y una mayor morbilidad. Los

efectos se aprecian entre niños, ancianos, población asmática y personas con EPOC. La magnitud del riesgo para morbilidad respiratoria asociada a un aumento de  $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$  de ozono varió de 0 a 5 % (Fusco, 2001). En lo que respecta a concentraciones de  $\text{O}_3$  y enfermedades respiratorias, existen evidencias claras de un valor umbral de dosis-respuesta, pudiéndose apreciar los primeros efectos a concentraciones de  $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .

### 1.2.3. Agentes Bióticos

#### *Polen*

Los granos de polen son las células sexuales masculinas de las plantas con flor que, una vez formados en el interior de los estambres, se liberan a la atmósfera. El traslado del polen desde el órgano masculino hasta la parte femenina de la flor se conoce con el nombre de *polinización* y puede efectuarse de varias formas. En nuestras latitudes, las vías de polinización más frecuentes son por anemofilia, es decir con el viento como medio de arrastre y diseminación de los granos de polen, y por entomofilia, cuando la polinización corre a cargo de insectos (abejas, mariposas, escarabajos, etc.) (García, 2002).

Normalmente, los granos de polen poseen 2 capas: *exina*, capa externa protectora, formada por una cutícula extremadamente dura y muy resistente, e *intina*, capa interna formada por celulosa estratificada que posee las estructuras alergénicas. Las proteínas alergénicas poseen un peso molecular entre 10.000 – 30.000 Dalton, y

presentan estructuras proteicas bien conocidas, de tipo Lol p 1, 2, 3, 5, 9, Cyn d 1, Dac g 1, 2, 5, Phl p 1, 5, Poa p 1, 5, 9, Ole e 1. (Ahlholm et al., 1998).

Como cualquier célula, el polen se caracteriza por su tamaño y forma. El tamaño del grano del polen, que oscila entre 5 y 60  $\mu\text{m}$ , es importante, ya que a partir de 20  $\mu\text{m}$  no se produce el paso a las vías respiratorias inferiores. No obstante, existen otras características específicas que son de interés a la hora de establecer su clasificación: estructura y escultura (ornamentación) de su exina, aperturas que puedan presentar, número y tipología de poros, colpos así como disposición en la superficie del grano. (Subiza, 1995).

La composición química del polen es un parámetro de considerable importancia, especialmente desde el punto de vista de alergología. El conocimiento detallado de los componentes del grano de polen resulta determinante a la hora de comprender la sintomatología y establecer pautas de tratamiento de las diferentes reacciones alérgicas observadas en el paciente. El contenido del polen varía de una especie a otra y con las condiciones ambientales dominantes, aunque de manera genérica se admite que el polen tiene la siguiente composición:

- Glúcidos (30-40 %): en forma de diversos azúcares.
- Proteínas (alrededor de 20 %): incluyendo aminoácidos esenciales y no esenciales.



- Lípidos (alrededor de 5 %).
- Sustancias minerales y oligoelementos (alrededor de 5 %): especialmente Ca, Mg, P, Fe, Cu y Mn.
- Vitaminas: B (todas) , provitamina A y vitaminas C, D, y E.
- Enzimas: amilasa, invertasa y fosfatasas.
- Sustancias antibióticas activas, hormonas y sustancias aceleradoras del crecimiento

Los *aeroalérgenos* son partículas transportadas por el aire, capaces de producir alergia respiratoria, cutánea o conjuntival. Las características principales que deben reunir son: 1) poseer grupos antigénicos específicos capaces de provocar respuestas de hipersensibilidad en el hombre, 2) encontrarse en concentración suficiente en el aire, de tal modo que el nivel de exposición sea adecuado para provocar una respuesta inmunológica. Se ha constatado que menos de 10 % de las especies vegetales que florecen liberan pólenes al aire que pueden ser transportados por el viento. (Subiza, 1986). La dinámica de dispersión de los granos de polen en la atmósfera depende de factores ambientales tales como temperatura – valores por debajo de 10 °C suelen inhibir la emisión de grano por parte de la planta – precipitación – la lluvia provoca la hidratación del grano de polen y la deposición del mismo en el suelo; y viento – se producen fenómenos de transporte o re-suspensión de granos ya depositados (Emberlin, 1994; Pekonen, 1994).

La alergia es una susceptibilidad especial mostrada por algunas personas frente a determinados agentes externos (alérgenos), entre ellos, el polen de las plantas. Esta peculiaridad de las personas alérgicas de desarrollar una respuesta exagerada a un agente externo (alérgeno), suele ir acompañada de una serie de reacciones físicas y químicas que son las responsables de los síntomas de la alergia. La *polinosis* es una enfermedad alérgica caracterizada por síntomas que afectan a los ojos, nariz y pulmones y que se presenta normalmente durante la primavera. Afecta aproximadamente al 15 % de la población, incrementándose este porcentaje hasta un 30 % entre los jóvenes. La polinosis es más frecuente en los entornos urbanos que en los rurales, probablemente porque la contaminación atmosférica de tipo químico potencia el efecto alérgico del polen.

Los síntomas que con mayor frecuencia se producen en las personas alérgicas a los pólenes son de tipo respiratorio, puesto que ésta es la vía a través de la cual el individuo entra en contacto con el polen: conjuntivitis (picor de ojos y lagrimeo) rinitis (estornudos, congestión, secreción y picor) y otros síntomas respiratorios de vías bajas (tos, dificultad respiratoria, sibilancias). A veces se puede producir también urticaria, irritación o hinchazón. En general, aunque no de forma exclusiva ni indefectible, dependiendo del tipo de planta, la primavera suele ser la época de mayor incidencia de polinosis para las personas alérgicas al polen, puesto que es el período en el que tiene lugar la polinización de la mayoría de las especies.

Entre las especies polínicas más representativas de la Comunidad de Madrid, y que serán objeto de consideración en el presente estudio, cabe destacar: *cupressaceae*, *gramineae*, *olea*, *plantago* y *platanus*. A continuación se presenta información de cada una de ellas en forma de ficha.

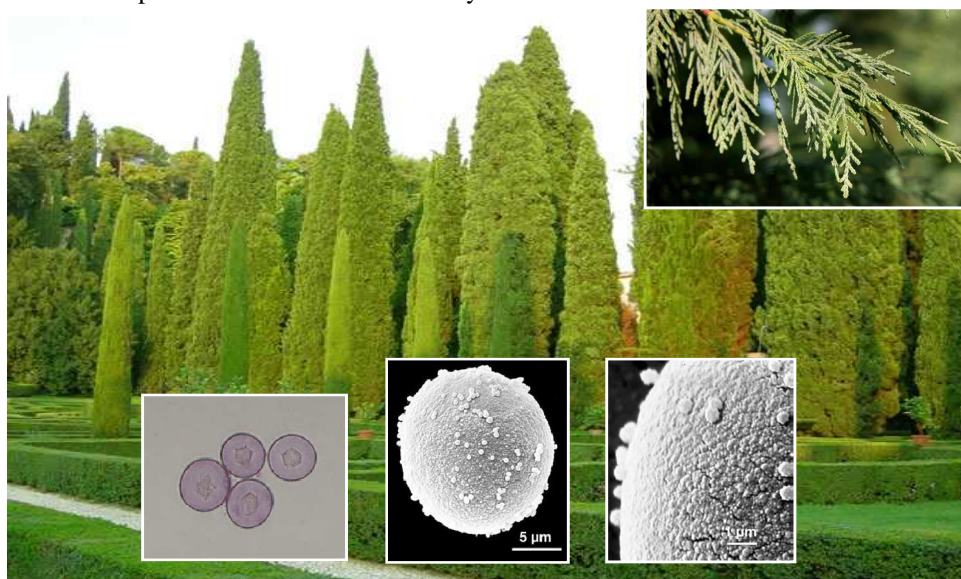
**CUPRESSACEAE****ciprés, arizónica, tuya, enebro**Familia *Cupressaceae*

**ESPECIES FRECUENTES:** *Cupressus sempervirens* L. (ciprés), árbol de los paseos y cementerios, siempre verde que alcanza los 35 m de altura, su tronco es recto, con corteza pardo-grisácea estriada longitudinalmente, de copa alargada y estrecha de follaje muy denso. Hojas escuamiformes con glándulas resinosas que desprenden olor a resina. Los conos masculinos son ovoideos, de 4-8 mm y los femeninos son verdosos o pardos, elipsoidales, con escamas poligonales que en la madurez se separan para dejar salir las semillas. *C. arizónica* (arizónica) es una planta procedente de Norteamérica y utilizada como seto en los jardines. Se caracteriza por un tronco liso, con corteza pardo-rojiza fácilmente desprendible en láminas, los conos femeninos blanco azulados y hojas resinosas por el envés.

**FLORACIÓN:** En la Comunidad de Madrid, las épocas de floración son diciembre, enero, febrero y marzo para *C. arizónica* y marzo, abril para *Cupressus sempervirens*.

**POLLEN:** La familia *Cupressaceae* presenta un polen heteropolar, con una pequeña hendidura en el polo proximal, esferoidal e inaperturado. Exina de 1-2 micras de espesor, superficie lisa, con pequeños gránulos irregularmente esparcidos. En muchos casos es visible un citoplasma en forma de estrella, rodeado de una intina gruesa y gelatinosa que frecuentemente desprende el grano.

**AEROBIOLOGÍA:** Es el polen más abundante durante los meses invernales, representa en la Comunidad de Madrid el 16,1 % del total del polen anual y ocupa, por su elevada incidencia atmosférica, el segundo lugar detrás del plátano. El período de polinización principal (PPP) suele iniciarse en noviembre, rara vez en diciembre o enero y termina a finales de marzo o comienzos de abril. Los días de máxima concentración diaria o “días pico” se sitúan casi siempre en febrero y con menor frecuencia en enero. La concentración media diaria del día pico suele ser superior a 500 p/m<sup>3</sup>. Lo más probable es que en la Comunidad de Madrid la principal fuente emisora sea *C. arizónica*, por su abundancia y por coincidir su época de floración con la de mayor incidencia.



## GRAMINEAE

## gramíneas

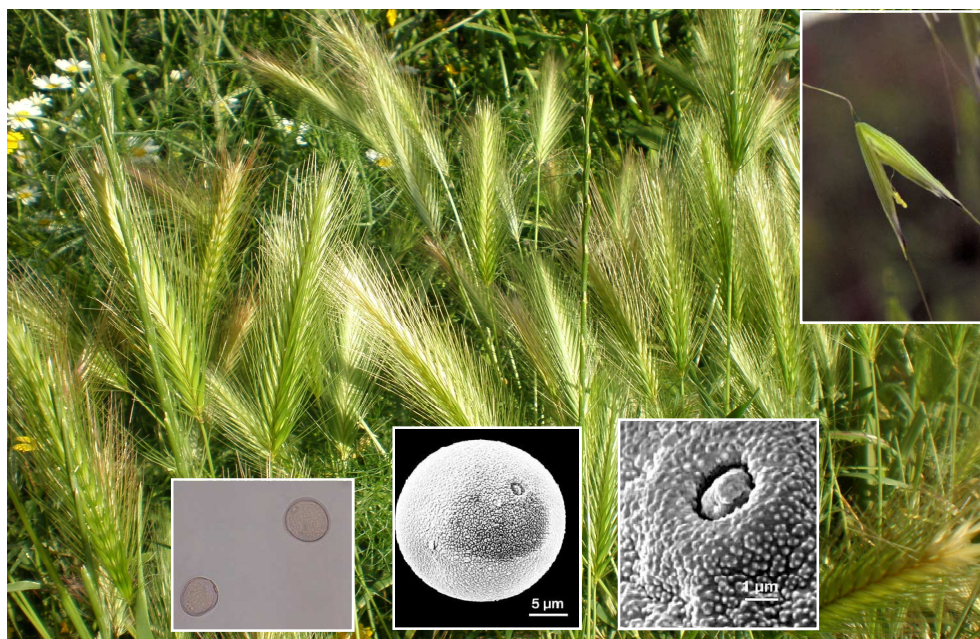
Familia *Gramineae* (= *Poaceae*)

**ESPECIES FRECUENTES:** A la familia de las gramíneas pertenecen numerosas especies cultivadas para la alimentación humana y animal. Las especies de cultivo para cereal más importantes de la Comunidad de Madrid *Hordeum vulgare* L. (cebada), *Triticum aestivum* L. (trigo), *Zea mays* L. (maíz) y *Avena sativa* L. (avena). El polen de gramíneas es la primera causa de alergia estacional respiratoria estacional, causando rinoconjuntivitis y asma. Dentro de las gramíneas, se han descrito más de 650 géneros distintos y alrededor de 12.000 especies.

**DESCRIPCIÓN:** hierbas anuales o perennes, con tallos cilíndricos, hojas alternas dísticas, vaina muy desarrollada y abierta y prolongación escariosa llamada lígula; el limbo es largo y estrecho, rectinervio. Flores hermafroditas, tres estambres, con largos y finos filamentos, ovario súpero unilocular con un único óvulo. Fruto seco, menospermo, llamado cariópside, con semilla íntimamente ligada al pericarpio, de endospermo amiláceo y rico en proteínas y grasas.

**POLEN:** Heteropolar, de simetría bilateral, de tamaño muy variable debido a que dentro de este tipo polínico se hallan muchos géneros. En las plantas silvestres el polen es de menor tamaño (30-50 micras) que en las cultivadas, donde llega a alcanzar 90-100 micras.

**AEROBIOLOGÍA:** considerado como el principal responsable de la polinosis. Presente en la atmósfera durante casi todo el año. Las concentraciones se mantienen bajas y solo se elevan durante el periodo comprendido entre las semanas 20 y 28. Los días pico se suelen registrar casi siempre durante las semanas 21, 22 y 23, es decir a finales de mayo o principio de junio. Las concentraciones máximas suelen estar comprendidas entre 50 p/m<sup>3</sup> y 500 p/m<sup>3</sup>.





**OLEA****olivo, acebuche**

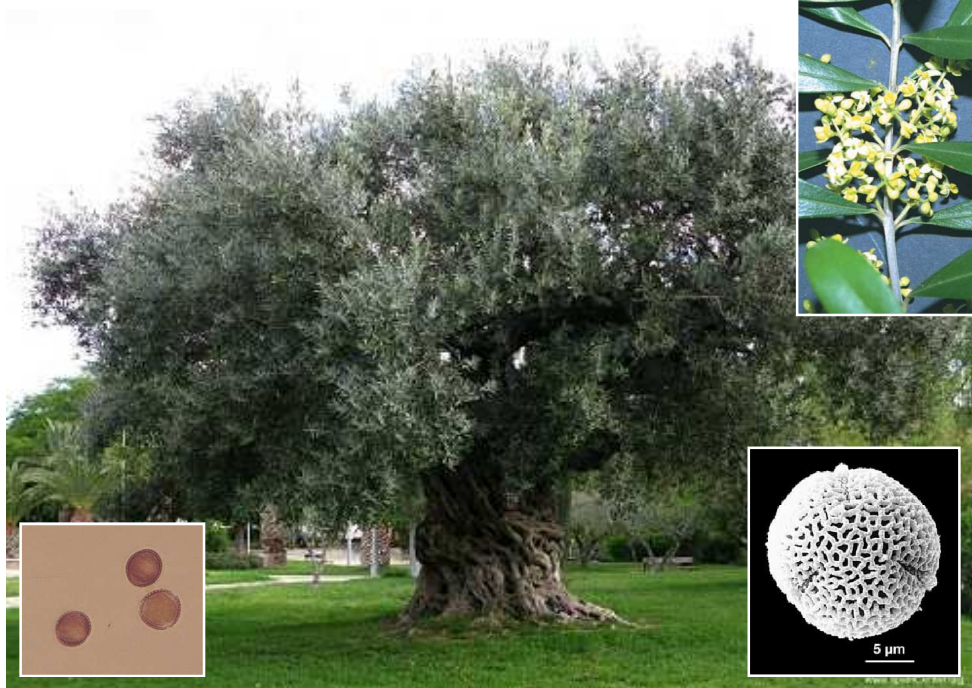
Familia *Oleaceae*, Género *Olea* L.

**ESPECIES REPRESENTADAS:** *Olea europaea* L. Es un arbolillo perennifolio de 5-10 cm de talla. Tronco generalmente tortuoso, de corteza pardo-grisácea o negruzca si es viejo. Ramas jóvenes y flexibles, recorridas por cuatro nervios salientes, rematadas por una espina gruesa. Hojas simples, opuestas, de corto peciolo, coriáceas, de contorno elíptico o lanceolado-oblongo de 2,5-7,5 cm, penninerviadas con el borde entero y algo revuelto sobre el envés. Inflorescencias en racimos auxiliares. Flores pequeñas, cáliz con cuatro dientes, corola en tubo corto y cuatro lóbulos. Androceo de dos estambres soldados al tubo corolino. Ovario superior con dos carpelos rematados por un estigma bifido. El fruto es la aceituna.

**FLORACIÓN:** El olivo florece en mayo-junio.

**POLLEN:** Polen isopolar, de simetría radial, prolato-esferoidal, eje mayor de 18-25 micras de longitud; subcircular y fosaperturado. Trizonicolporado, con los colpos muy largos y pequeña apocolpia, membrana apertural granulada y endoaberturas en forma de poro provisto de oncus. Exina reticulada de 2-3 micras de espesor, con lúmenes irregulares poligonales y pequeños muros de relieve granuloso.

**AEROBIOLOGÍA:** El polen de olivo aparece en el aire de la Comunidad de Madrid en el mes de abril y su presencia se prolonga a lo largo de mayo y junio. El PPP se sitúa entre la última semana de abril y la tercera de junio, y las concentraciones más elevadas se producen durante la segunda quincena de mayo y la primera de junio, período en el que se registran casi todos los días pico. Las cantidades varían mucho de un año a otro. Las concentraciones medias diarias superan los 100 p/m<sup>3</sup> muy pocos días al año. Menor incidencia en la polinosis que el polen de gramíneas.



**PLANTAGO****llantén, zaragatona**

Familia *Plantaginaceae*. Género *Plantago* L.

**ESPECIES FRECUENTES:** Entre las especies actuales (llantenos): *P. major* L., *P. coronopus* L., *P. media* L., *P. lanceolata* L., *P. lagopus* L. Las hojas del llantén mayor (*P. major*) se usan en conocimiento como astringentes y las de *P. coronopus* se comen en ensalada. Entre las especies caulescentes (zaragatonas): *P. afra* L. (*P. psyllium* L.), *P. sempervirens* Crantz. De su conocimiento se obtiene mucílago.

**DESCRIPCIÓN:** Plantas herbáceas o perennes, caulescentes o acaudales, con las hojas basales generalmente en roseta, flores pequeñas, regulares, hermafroditas, dispuestas en espigas. Cáliz cuadripartido. Corola tuberosa y su limbo dividido en 4 lacinias. Estambres 4 insertos en el tubo de la corola y muy salientes fuera de ésta. Fruto en pixidio. Su hábitat suelen ser praderas y pastizales secos, bordes de caminos, cultivos cerealistas, etc. La floración es en abril-junio, según las especies.

**POLLEN:** Granos de polen apolares, esferoidales, de un diámetro de alrededor de 22-40 micras. Pantoporados, con 5-16 poros de unas 3 micras de diámetro, provistos de opérculo, con espesamiento anular. Tectados, con el relieve supratecal formado por ángulos regularmente distribuidos.

**AEROBIOLOGÍA:** El polen de plantago está presente en la atmósfera de Madrid de marzo a julio, pero durante los meses de mayo y junio se registran las concentraciones más elevadas. Éstas superan los 50 p/m<sup>3</sup> muy pocos días al año. Entre los tipos polínicos procedentes de plantas herbáceas, ocupa el segundo lugar en la Comunidad de Madrid, después del polen de gramíneas. La estación polínica es larga, ya que el PPP dura de tres a cuatro meses. Las concentraciones más altas y las fechas de los días pico se sitúan en los últimos días de mayo y primeros de junio, coincidiendo en el tiempo con las mayores concentraciones polínicas de gramíneas, *Rumex* y olivo.





**PLATANUS****plátano**

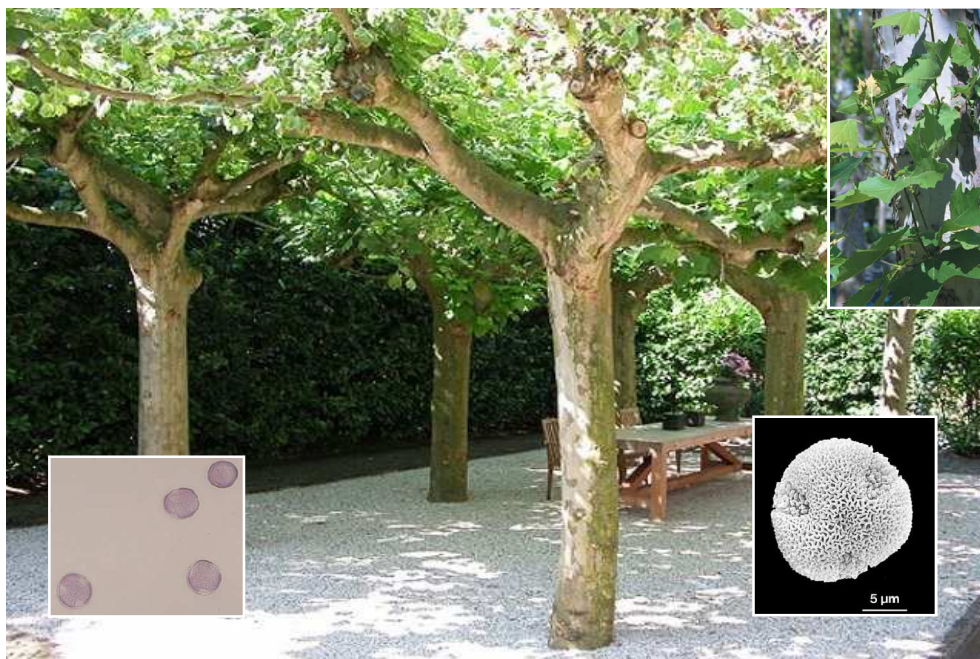
Familia *Platanaceae*. Género *Platanus* L.

**ESPECIES FRECUENTES:** *Platanus hispanica* Miller ex Münchh. (= *Pl. hybrida* Brot.)

**DESCRIPCIÓN:** Esta especie se considera de origen híbrido entre *P. orientalis* L y *P. occidentalis* L. Árbol caducifolio con un porte de hasta 30 m, monopódico, con el tronco recto y copa redondeada. Corteza blanquecina o gris verdosa, hojas alternas, de 10 a 30 cm, palmeadas con 5 a 7 lóbulos pronunciados, triangulares, alargadas, con la base truncada o escotada, pubescentes, peciolo de 3 a 10 cm ensanchado y hueco en la base. Inflorescencias unisexuales esféricas, flores masculinas con 4 a 6 estambres, flores femeninas con 3 a 6 carpelos libres, cada uno con un estilo filiforme, ganchudo y de color rojizo. La floración es desde mediados de marzo hasta abril. Especie introducida, de cultivo común como árbol de sombra, de alineación en bordes de carreteras.

**POLEN:** polen isopolar, de simetría radial, oblato-esferoidal, cuyo eje mayor mide unas 17-22 micras, subtriangular a subcircular y planaperturado. Trizonicolpado, con colpos anchos, de membrana apertural granuladas. La superficie es reticulada, con lúmenes irregulares y muros de superficie granulosa, especialmente en los ángulos del retículo. Exina de 2 micras de espesor.

**AEROBIOLOGÍA:** La floración suele comenzar durante la segunda quincena de marzo o la primera de abril y la emisión de polen es tan grande que las concentraciones atmosféricas que alcanza son mayores que las de cualquier otro tipo polínico. Por su cantidad ocupa el primer lugar en el espectro polínico atmosférico de la Comunidad de Madrid. El período de polinización es muy corto- de dos a cuatro semanas- y suele comenzar en la segunda quincena de marzo. Los picos se producen siempre a los cinco días, o incluso antes, de iniciarse el PPP que termina aproximadamente a las dos semanas de producirse el pico.





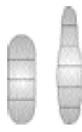



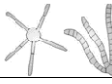


## *Esporas*

Los *hongos* constituyen un reino de los seres vivos (*Fungi*) entre cuyas características destacan: carácter unicelular o pluricelular, ausencia de pigmentos fotosintéticos, agrupamientos celulares que forman hifas que constituyen el micelio, reproducción por esporas y naturaleza parásita, saprófita o simbiote.

De toda la variedad de microorganismos presentes en la atmósfera, las esporas de hongos representan el grupo más numeroso, contándose hasta cientos de miles en las muestras de aire analizadas. Un cuerpo fructífero de *Ganoderma applanatum* puede descargar 30.000 millones de esporas en un día; un grano de trigo infectado con *Tilletia caries* puede contener 12.000 millones de esporas; una colonia de *Penicillium* de 2,2 cm de diámetro puede producir 400 millones de esporas (Grant, 1990).

El tamaño de las esporas o células germinales de los hongos puede variar de 3 a 100  $\mu\text{m}$ , aunque lo más frecuente es que sean menores de 20  $\mu\text{m}$ . Las esporas formadas de modo exógeno, que generalmente sirven para la multiplicación vegetativa, reciben el nombre de *conidios*. También pueden formarse como consecuencia de procesos sexuales de meiosis (meiosporas) o mitosis (mitosporas). La Figura 6 muestra una relación de los principales tipos de esporas, según su tamaño, tipo de septación y color.

Forma	Septación	Tipo	Color	
			Conidio hialino o brillante (hialo-)	Conidio coloreado y oscuro (feo-)
<b>Elipsoidal</b>	Aseptada	Amerospora 	Hialospora	Feospora
	Monoseptada	Didimospora 	Hialodidimospora	Feodidimospora
	22-multiseptada	Fragmospora 	Hialofragmospora	Feofragmospora
	Muriforme, septos transversales y longitudinales	Dictiospora 	Hialodictiospora	Feodictiospora
<b>Filiforme</b>	Largas y delgadas	Escolecospora 		
<b>Helicoidal</b>		Helicospora 		
<b>Ramificadas</b>		Estaurospora 		

**Figura 6:** Principales tipos morfológicos de esporas por su forma, tipo de septación y color.

Las esporas, como las demás partículas biológicas atmosféricas, se hallan inmersas en los que se denomina el “proceso aerobiológico”, que comienza con la producción de las partículas por parte del foco emisor, su dispersión en la atmósfera, transporte, deposición e impacto sobre el foco receptor. Aun cuando normalmente la mayoría de las esporas aéreas procede de fuentes próximas al lugar donde tiene lugar la toma de muestra, también existe un aporte procedente de aquellas trasladadas por los agentes atmosféricos. Las esporas pequeñas y de baja densidad, por tanto con peso reducido,

pueden ser transportadas largas distancias. La temperatura, fuerza y dirección del viento y la precipitación son factores decisivos a la hora de considerar estos procesos de transporte (Sáenz, 2001).

Por su volumen en la atmósfera y por su reducido tamaño, las partículas fúngicas (esporas y fragmentos de hifas) pueden ejercer un importante papel en las alergias respiratorias. Entre todas las esporas fúngicas atmosféricas, las más importantes, por su presencia casi constante en el ambiente exterior y su posible alergenidad, son las atribuibles a estos ocho géneros: *Alternaria*, *Cladosporium*, *Curvularia*, *Drechslera*, *Epicoccum*, *Fusarium*, *Nigrospora* y *Stemphylium*. Las de mayor relevancia en la Comunidad de Madrid son *Alternaria* y *Cladosporium*, que se comentan en detalle a continuación.

### ***Alternaria***

El género *Alternaria* incluye alrededor de 50 especies ubicuas, cosmopolitas, ampliamente distribuidas sobre todo en las regiones templadas. Las más comunes son *A. alternata*, *A. triticina*, *A. brassicae*, *A. cucumerina*, *A. dendrítica* y *A. solani*. Los conidios son muy característicos y se forman en el ápice de las células conidiógenas. Tienen un tamaño de 10-50 x 5-14 µm. Frecuentemente presentan un apéndice apical simple o dividido (de longitud de hasta 20 µm), de forma general variable, elíptica u ovoidal, típicamente con septos transversales y longitudinales, aunque también puede ser de tipo oblicuo (Dictiospora). Las paredes son gruesas con la superficie lisa o

verrugosa, de color marrón pálido u oscuro. A menudo presentan una cicatriz en la base. Pueden presentar diferente número de células según la especie.

Proceden generalmente de hongos saprófitos o parásitos típicos de muchos tipos de plantas hortícolas y de otros sustratos tales como papel, cuero, tejidos, etc. Algunas especies pueden experimentar descomposición para dar lugar a azúcares y lignina, así como producir contaminación alimentaria debido a las micotoxinas. En cuanto al carácter alergénico, *Alternaria* actúa de forma sinérgica con otros hongos y con el polen de gramíneas, con los cuales comparte antígenos. Se ha observado su presencia durante todo el año, con concentraciones máximas durante los meses de Mayo-Junio.

### ***Cladosporium***

Las especies del género *Cladosporium* son ubicuas y cosmopolitas. Sus esporas son las más frecuentes en la atmósfera del exterior de los edificios. Por la morfología de los conidios, se pueden diferenciar las dos especies más comunes: *C. herbarum* y *C. Cladosporoides*.

Los conidios se originan sobre las células conidiógenas en cadenas acrópetas, a menudo ramificadas, que se separan fácilmente y que suelen presentar cicatrices claramente protuberantes.

Conidios uni- o bicelulares, de forma elipsoidal, alargada, cilíndrica u oblonda. La pared es gruesa con la superficie claramente verrugosa o equinulada, de color marrón claro o verde oliva. Tamaño de 8-25 x 4-10  $\mu\text{m}$  en *C. herbarum*.

Conidios uni- o bicelulares, de forma globosa, subglobosa, ovoide o cilíndrica. Pared con la superficie lisa o muy débilmente verrugosa, de color hialino a marrón-oliváceo claro. Tamaño de 3-15 x 2-6  $\mu\text{m}$  en *C. cladosporoides*.

Generalmente, saprófito o parásito de plantas muy diferentes, alguna de sus especies puede descomponer la celulosa, la pectina y la lignina. Alergénico, está ampliamente descrito como productor de asma, interviene en proceso micóticos pulmonares, produce cromoblastomycosis y lesiones neurotrópicas. Se ha observado su presencia durante todo el año de manera muy abundante, aunque algo menos en la época invernal.

Son muchos los estudios realizados para evaluar los efectos sobre la salud derivados de la exposición a pólenes. Caillaud (2014) recoge una revisión detallada de los más destacados en los últimos años, incluyendo distintos tipos de diseño epidemiológico, posibles efectos de los factores de confusión, tales como contaminación atmosférica y condiciones meteorológicas, evaluación de estructuras de retardo y posible afección según grupo de edad, entre otros.

Aunque existen estudios que se centran en la relación entre aeroalérgenos y otras patologías respiratorias como la EPOC (Sunyer, 2001; Cirera et al, 2012), la patología principal evaluada en la mayoría de los casos es el asma. Se acepta ampliamente que aproximadamente 60 % de los pacientes asmáticos son atópicos y se ha constatado que algunos aeroalérgenos, tales como polen y esporas fúngicas, tienen una afección directa sobre la prevalencia y gravedad de la enfermedad. Pueden inducir inflamación de las vías respiratorias o hiper-reactividad y algunos de ellos presentan capacidad de provocar una mayor sensibilidad alérgica o reacciones alérgicas más graves.

En el área metropolitana de Cincinnati se encontraron asociaciones estadísticas significativas entre las concentraciones atmosféricas de aeroalérgenos de *Ambrosia*, *Quercus* y *Pinaceae* y las visitas hospitalarias por asma en pacientes pediátricos de 1-18 años. Los riesgos relativos encontrados sobre las visitas hospitalarias por asma con respecto a aumentos de concentración de 100 cuentas/m<sup>3</sup> estuvieron dentro del intervalo de 1,23 a 1,54. Se observaron estructuras características de retardo de 3 o 5 días. (Zhong et al., 2006).

Tobías et al. (2003) corroboraron también una asociación estadística significativa entre los niveles de polen y las visitas a los servicios de urgencia por asma en la ciudad de Madrid. Dichas asociaciones fueron características para el polen de *Gramineae* (retardo de 3 días) y *Plantago* (retardo de 2 días), representando un aumento dentro del intervalo de los percentiles 99 y 95 de 17,1 % y 15,9 %, respectivamente.

También se observó una asociación positiva para polen de *Urticaceae* (retardo de 1 día) con un aumento de 8,4 %. No se observó efecto alguno provocado por otros contaminantes atmosféricos como  $PM_{10}$ ,  $SO_2$ ,  $NO_2$  u  $O_3$ . En este sentido, algunos autores han encontrado efectos aditivos de los contaminantes atmosféricos (Anderson, 1998).

Otro estudio realizado en Atlanta también evaluó la posible influencia de las concentraciones de polen atmosférico sobre el número de visitas a los servicios hospitalarios de urgencias debido a síntomas de asma. Se apreció un aumento de 2-3 % en las visitas por asma y sibilancias relativo al aumento de desviación típica en el polen de especies de *Quercus* y *Gramineae* y un aumento de 10-15 % del riesgo en días con las concentraciones más elevadas (en comparación con el 5 % por ciento de días máximos con el 50 % de días mínimos). Se asoció un aumento de la desviación típica para el polen de *Cupressaceae* con una disminución de 1 % en las visitas a los servicios de urgencias. La asociación del polen de *Quercus* fue más fuerte para niños de edades comprendidas entre 5 y 17 años (Darrow, 2012).

Con respecto a las esporas, el número de estudios es mucho menor. No obstante, se ha estudiado la relación de las concentraciones totales de esporas fúngicas con los ingresos y las visitas a los servicios de urgencias en hospitales pediátricos en Canadá (Dales, 2000), Australia (Hobday, 1973), Cincinnati (Lierl, 2003) y Reino Unido (Newson, 2000), siendo los resultados bastante contradictorios. Algunos autores han

encontrado una asociación significativa entre la concentración diaria de esporas fúngicas y las visitas hospitalarias por asma, mientras que otros encontraron asociación significativa de la concentración diaria de polen pero ausencia de asociación para la concentración diaria de esporas fúngicas. Se baraja la posibilidad de que las inconsistencias puedan estar relacionadas con los métodos de toma de muestra empleados para medir los aeroalérgenos. Algunos autores han probado a agrupar las esporas por taxones y comparar los resultados con otros análisis que incluían los taxones por separado, y han constatado de nuevo la inconsistencia de los resultados.



### 1.3 Antecedentes Históricos en el Municipio de Alcalá de Henares

Alcalá de Henares se encuentra situada en el centro geográfico de la Península Ibérica, a los 40° 29' 10'' de latitud N y 0° 19' 20'' de longitud E. Al NE de Madrid, 30 km por autovía la separan de la capital. Cuenta con una envidiable situación frente a las comunicaciones: por ella pasa la autovía A-2 y la línea de ferrocarril que une Madrid con Barcelona, a escasos 20 km del aeropuerto internacional Adolfo Suárez Madrid-Barajas y conectada con las autovías A-1 (Madrid-Burgos) y A-3 (Madrid-Valencia) .

El clima de la Alcalá de Henares es de tipo continental, siendo su temperatura media anual próxima a los 14° C, que se corresponde con el valor típico de la Submeseta Sur. Los inviernos se caracterizan por ser frescos y largos y los veranos cálidos y de duración media, una característica común del interior de la Península. La precipitación media anual es de 420 mm, con ausencia casi total de lluvias en los meses de verano y relativa escasez en primavera. Los vientos suelen ser de dos tipos: los que soplan de NE, secos y fríos, y los provenientes del SO, que suelen venir acompañados de lluvia.

La ciudad se levanta en el valle del río Henares, a orillas del río del que toma su nombre, subafluente del río Tajo. El río Henares nace en la provincia de Guadalajara, junto al límite de la provincia de Soria, a 1.080 m de altitud, y tras 160 km de curso se

une al río Jarama, ya en la Comunidad de Madrid. Presenta tres regiones geográficas bien diferenciadas que se corresponden con su curso alto, medio y bajo. Alcalá de Henares está enclavada en la Campiña, en la margen derecha del río, a unos 12 kilómetros de su desembocadura en el Jarama.

La excelente ubicación geográfica de la ciudad ha favorecido históricamente los asentamientos humanos. Alcalá cobra especial importancia durante la época romana cuando *Complutum* (nombre romano de la ciudad) constituye un punto de estratégico de conexión entre la vía que conectaba Emérita Augusta (Mérida) con Caesar Augusta (Zaragoza) y, por extensión, con Tarraco (Tarragona).

En el año 305, tiene lugar un suceso que, pasado el tiempo, alcanzará importancia decisiva para el posterior desarrollo de la ciudad: el martirio sufrido por dos niños hermanos, Justo y Pastor, a manos de las autoridades de Imperio Romano, por negarse a renunciar a sus creencias cristianas. Es en la época visigoda, a partir del descubrimiento del sepulcro de estos mártires, cuando el obispo de Toledo Asturio Serrano conforma el obispado complutense, surgiendo así un importante culto a estos santos que se extenderá durante el paso de los siglos.

A lo largo de la Edad Media, los diferentes monarcas y arzobispos favorecerán a Alcalá de Henares con un buen número de privilegios, exenciones y protecciones que

permitirán su desarrollo económico, siendo uno de los más importantes la concesión de una feria anual en 1184 y una segunda feria a mediados del siglo XIII.

El suceso que sin duda marcará definitivamente el destino de la ciudad y su proyección internacional es la fundación de la Universidad Complutense por parte del Cardenal Cisneros en 1499. A partir de entonces, la ciudad conoce la época de mayor esplendor y desarrollo económico, social y cultural. Desde el primer momento la Universidad de Alcalá se convierte en el gran foco del humanismo español y, después, de la Contrarreforma religiosa y del Siglo de Oro; por las aulas complutenses pasaron lingüistas como Antonio de Nebrija; literatos como Lope de Vega, Tirso de Molina, Calderón de la Barca o Quevedo; médicos como Francisco de Vallés o Francisco Díaz; religiosos como San Juan de la Cruz, San Ignacio de Loyola, Fray Luis de León o San Juan de Ávila.

En 1687 el rey Carlos II concede a Alcalá de Henares el título de Ciudad, siendo la primera en ostentar esta distinción en toda la Comunidad de Madrid, por delante incluso de la capital. Pero desde mediados de este siglo se registra una lenta pero imparable decadencia de la ciudad, acrecentada en el siglo XVIII, con diferentes reformas universitarias que determinan el cierre de un buen número de colegios menores. La invasión napoleónica y la Guerra de la Independencia supondrán un duro golpe para el patrimonio artístico y cultural de la ciudad. La decadencia cultural

culmina en 1836 con la supresión de la histórica Universidad Complutense y la creación en Madrid de la Universidad Literaria, después denominada Central.

Merced al establecimiento de acuartelamientos militares y presidios, además de la llegada del ferrocarril en 1857, la ciudad registra una leve recuperación económica y demográfica desde el último cuarto del siglo XIX. Sin embargo, la Guerra Civil asesta un nuevo y duro golpe al patrimonio complutense, con la destrucción de la Catedral Magistral y la parroquia de Santa María la Mayor, dos de sus principales elementos.

Tras una larga y dura posguerra, sólo a partir de la década de 1950, con el establecimiento de de las primeras industrias comenzará un incipiente desarrollo socioeconómico que se consolidará en las décadas siguientes, provocando un aumento muy pronunciado de la población que pasa de 25.000 habitantes en 1960 a 150.000 en 1985. En 1975 la ciudad recupera la condición de universitaria, primero con un campus de la denominada Universidad Complutense de Madrid, que se convierte en 1978 en la Universidad de Alcalá de Henares. Desde su creación en 1977, acoge cada año la entrega del Premio Cervantes, la más alta distinción para escritores en lengua castellana. El culmen de todos los reconocimientos tiene lugar el 2 de diciembre de 1998, cuando la Universidad y el recinto histórico de la ciudad reciben la declaración por parte de la UNESCO de Patrimonio Histórico de la Humanidad (Sánchez Moltó, 2015).



En el año 2010, Alcalá de Henares cuenta con una población de 204.120 habitantes, de la cual el 15,2 % (31.095) son niños en edad pediátrica (0-14 años). Los principales sectores de actividad son la industria (19,9 %) y el sector servicios (23,3 %), representando la actividad agrícola y ganadera un valor testimonial en el municipio (0,16 %). La ciudad presenta un patrón de conurbación clásico asociado a un modelo de desarrollo industrial, con edificaciones en altura que adoptan disposición concéntrica con respecto al núcleo histórico, propias de una primera fase de desarrollo, seguidas de espacios residenciales dominados por edificación en superficie y equipos dotacionales más propios de desarrollos urbanísticos recientes. Algunos datos facilitados por el Ayuntamiento de Alcalá de Henares para el año 2010 que pueden ser de relevancia para el presente estudio son:

- N.º viviendas registradas, 78.915 (puede dar una idea del número de instalaciones de calefacción);
- N.º vehículos del parque automovilístico, 110.672 vehículos, de los cuales 68.682 son vehículos diesel y 41.990 son vehículos de gasolina;
- N.º establecimientos comerciales, 3.719, de los cuales 2.975 corresponden a pequeño comercio y 744 a grandes superficies;
- N.º ejemplares de arbolado: vía pública, 17.324; parques y jardines 24,606.

La actividad industrial se concentra mayoritariamente en polígonos industriales, aproximadamente 20, ubicados de forma estratégica en la mitad norte del municipio,

entre las autovías A-2 y R-2, junto a los principales ejes de comunicación por carretera (autovía A-2 y carreteras regionales M-100 y M-300). Según datos de la Asociación de Empresarios del Henares (AEDHE), el número de empresas censadas en el municipio en 2010 es de 1.313, agrupadas en 35 polígonos industriales, siendo los sectores más característicos: automoción (17 %), logística (13 %), metalurgia (11 %) y construcción (10 %).

Uno de los principales problemas de gestión que deben afrontar actualmente las ciudades modernas, entre las que se encuentra Alcalá de Henares, es garantizar una calidad del medio ambiente apropiada y minimizar los posibles efectos sobre la salud de los ciudadanos. No es muy amplio el bagaje histórico de iniciativas desarrolladas por la ciudad en este sentido. La primera referencia hay que buscarla a comienzos de la década de los 80, fruto del marco de colaboración entre el Centro Municipal de Salud de Alcalá de Henares y el Servicio de Sanidad Ambiental del Ministerio de Sanidad y Consumo. Así, surge *1º Programa Experimental para la Gestión Sanitaria del Medio en Alcalá de Henares* (1983). Como iniciativa pionera en España, constituye el primer referente histórico de planificación estratégica en materia ambiental en el municipio. Desde un enfoque multidisciplinar, el programa por un lado incluye una revisión de aquellos aspectos y fenómenos municipales susceptibles de producir impactos sobre la salud (contaminación atmosférica, hídrica, telúrica, parasitosis animal, disfunciones del medio social, etc.) y por otro, aborda la concienciación y la

participación populares como ejes estratégicos en la gestión sanitaria del medio. Los resultados se plasman en el 1º Mapa Ambiental de Alcalá de Henares.

La evolución hacia una nueva situación junto con la realización de nuevos estudios y actividades, demandan una proyección de continuidad para la actuación anterior. Como consecuencia de ello, en 1986, surge el *2º Programa Experimental para la Gestión Sanitaria de la Higiene del Medio en Alcalá de Henares*. Avalado por el éxito de su predecesor, éste se concibe con un alcance, contenido y proyección más amplios, lo que se traduce en un mayor apoyo institucional (participan organismos públicos estatales, autonómicos y locales, centros de investigación, universidades, entidades ciudadanas). Además de los aspectos abordados en el primer programa, se someten a análisis otros relativos a energía, suelo, fauna y flora, alimentación, salud sexual y planificación familiar, morbilidad, toxicomanías, demografía, consumo y salud escolar. El esfuerzo y la dedicación, plasmados en el 2º Mapa Ambiental de Alcalá de Henares, suponen un nuevo paso en la planificación estratégica municipal en material ambiental.

En el año 1995, con objeto de continuar proyectando de forma ordenada y racional la planificación en desarrollo, medio ambiente y salud, a través del Centro Universitario de Salud Pública adscrito a la Universidad Autónoma de Madrid, se elabora el *Diagnóstico de Salud Ambiental de Alcalá de Henares*. Se trata de una nueva iniciativa cuyos objetivos son: identificar los principales factores de riesgo para la



salud derivados del medio físico y social; evaluar el grado de cumplimiento del programa de higiene del medio propuesto en el 2º Mapa Ambiental de Alcalá de Henares (1986) y; establecer recomendaciones orientadas a eliminar dichos factores de riesgo. El estudio apunta entre sus conclusiones la mejora sustancial observada en el entorno físico y social del municipio durante la última década.

Uno de los aspectos abordados en las iniciativas anteriores, con mayor o menor profundidad, es la contaminación atmosférica en el núcleo urbano. El seguimiento y vigilancia de los niveles de contaminación, la gestión planes y medidas de actuación así como los posibles efectos sobre la salud de las personas derivados de una exposición aguda o crónica a los diferentes contaminantes son hoy en día, más que nunca, objeto de especial consideración por parte de las autoridades municipales. Consciente de esta problemática, la Comunidad de Madrid, en 1986, pone en marcha la Red de Control de Calidad del Aire, con el objetivo de registrar los niveles de concentración de los principales contaminantes atmosféricos, de forma que se puedan definir los niveles de calidad del aire y recomendar, en su caso, actuaciones y políticas acordes con las situaciones de contaminación planteadas. En esa fecha se instala la estación de medición de la calidad del aire en Alcalá de Henares y poco después se procede a la puesta en marcha de la estación de control de pólenes y esporas. Desde entonces, se lleva a cabo un control exhaustivo, incluyendo regímenes horarios, diarios, semanales, mensuales y anuales, de los niveles de

contaminación atmosférica química y biológica, así como de las condiciones meteorológicas en el municipio.

En el entorno urbano, cabe destacar los siguientes focos de emisión de contaminantes atmosféricos: sistemas de calefacción y refrigeración residenciales; el parque automovilístico propio de la ciudad así como el flujo de vehículos procedentes de otros municipios; la actividad industrial y comercial; otras actividades de carácter ocasional como obras de demolición, pavimentación, servicios de limpieza de vía pública, campañas de poda, etc. Todos ellos constituyen importantes focos fijos o móviles de emisión de contaminantes que sistemáticamente se incorporan día a día al aire de la ciudad., lo cual se traduce en un potencial factor de riesgo para su salud de los alcalaínos.

Esta problemática y la posibilidad de dar continuidad a los estudios ambientales desarrollados en el pasado en la ciudad, constituyen el punto de partida del presente estudio. Además de constituir el trabajo de investigación orientado a la consecución del grado de doctor por parte del titular, el estudio pretende ampliar el conocimiento de una problemática que afecta y afectará a la ciudad en el futuro y, de forma especial, a la parte más vulnerable de su ciudadanía, los niños. Un conocimiento más amplio basado en la evidencia científica constituye la base sobre la que debe asentarse cualquier iniciativa futura de planificación estratégica en materia de gestión sanitaria ambiental.

## OBJETIVOS

---

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. General

El objetivo del presente estudio es analizar cualitativa y cuantitativamente la potencial asociación estadística a corto plazo existente entre un grupo de variables ambientales seleccionadas (meteorológicas, químicas y bióticas) y la morbilidad respiratoria en niños de edad pediátrica, de 0 a 14 años, estableciendo como marco geográfico-temporal el municipio de Alcalá de Henares durante el año 2010.

### 2.2. Específicos

El objetivo general anterior se puede subdividir en los siguientes objetivos específicos:

- Analizar las relaciones funcionales cualitativas entre las distintas variables ambientales y el número de visitas a los servicios de urgencias por causa respiratoria.
- Evaluar la posible influencia de factores de confusión en las relaciones funcionales entre las variables ambientales y el número de visitas a los servicios de urgencias por causa respiratoria.
- Estudiar la posible influencia del retardo temporal de la variable ambiental sobre la relación funcional con el número de visitas a los servicios de urgencias por causa respiratoria.

- Elaborar un modelo estadístico multivariante que incorpore todas las relaciones contrastadas con anterioridad y permita predecir comportamientos futuros de dichas variables.
- Calcular el riesgo relativo que el incremento de la variable evaluada tiene sobre la probabilidad de incidencia de la patología respiratoria en la población objeto de estudio.

## MATERIAL Y MÉTODOS

---

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 3.1. Datos

El marco geográfico del presente estudio es el municipio de Alcalá de Henares. El período de estudio es el comprendido entre 1 de enero de 2010 y 31 de diciembre de 2010 y la población de estudio es la considerada de edad pediátrica, entre 0 y 14 años. La información relativa a variables meteorológicas, químicas, bióticas y clínicas está sujeta a estas restricciones.

##### 3.1.1 Variables Meteorológicas

La información sobre variables meteorológicas fue obtenida a partir de la estación de medición que la Red de Control de Calidad Atmosférica de la Comunidad de Madrid (CAM, 2010a) tiene en el municipio de Alcalá de Henares. Las variables meteorológicas, empleadas como variable independiente en el presente estudio, son:

- *Temperatura máxima diaria,  $T_{max}$  (°C)*
- *Temperatura media diaria,  $T_{media}$  (°C)*
- *Temperatura mínima diaria,  $T_{min}$  (°C)*
- *Temperatura aparente diaria,  $TA$  (°C)*
- *Humedad relativa,  $HR$  (%)*
- *Precipitación ( $l/m^2$ )*

- *Velocidad media del viento (m/s)*
- *Dirección del viento predominante (°)*

La temperatura aparente es un parámetro que se emplea habitualmente para evaluar el índice de confort climático y considera no solo la temperatura sino también la humedad relativa y la velocidad del viento. En el presente estudio, se ha considerado el índice desarrollado por Suping (1992) que define la temperatura media aparente ( $TA$ ) y la temperatura media aparente con viento ( $TA_v$ ) como:

$$TA = T - 0,4 \left[ \left( 1 - \frac{H}{100} \right) (T - 100) \right]$$

$$TA_v = 37 - \frac{(37 - T)}{0,68 - 0,0014H + \left( \frac{1}{1,76} + 1,4v^{0,75} \right)} - 0,29T \left( 1 - \frac{H}{100} \right)$$

en la que  $v$  es la velocidad media del viento en m/s,  $T$  es la temperatura media del aire (media, máxima o mínima) en °C y  $HR$  es la humedad relativa en %.



### 3.1.2 Variables Químicas

Las variables químicas, empleadas como variables independientes en el presente estudio, se refieren a la concentración media diaria de contaminante químico presente en la atmósfera, expresada en  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Los contaminantes químicos considerados son:

- *Dióxido de azufre,  $[\text{SO}_2]$*
- *Monóxido de carbono,  $[\text{CO}]$  ( $\text{mg}/\text{m}^3$ )*
- *Monóxido de nitrógeno,  $[\text{NO}]$*
- *Dióxido de nitrógeno,  $[\text{NO}_2]$*
- *Partículas con diámetro igual o menor de  $10\ \mu\text{m}$ ,  $[\text{PM}_{10}]$*
- *Ozono,  $[\text{O}_3]$*

La información sobre contaminantes atmosféricos químicos se obtuvo a partir de la Red de Control de la Calidad Atmosférica de la Comunidad de Madrid (CAM, 2010a). Dicha red dispone de estaciones automáticas fijas de medición en diferentes municipios de la Comunidad de Madrid. Alcalá de Henares cuenta con una estación de medición de tipo "tráfico" según la legislación vigente de aplicación, cuyas características se recogen en la Tabla 2 adjunta.

**Tabla 2:** Características de la estación de medición de calidad del aire de Alcalá de Henares.

**Zona:** Corredor del Henares  
**Municipio:** Alcalá de Henares  
**Dirección:** Avda. Ejército  
**Longitud (UTM):** 457960.831  
**Latitud (UTM):** 4481088.192  
**Altura (m):** 595



<u>Parámetro Contaminante</u>	<u>Técnica analítica</u>	<u>Unidades</u>
<i>SO<sub>2</sub></i>	Fluorescencia UV <sup>a)</sup>	$\mu\text{g}/\text{m}^3$
<i>CO</i>	Espectrom. IR <sup>b)</sup> no dispersiva	$\text{mg}/\text{m}^3$
<i>NO</i>	Quimioluminiscencia	$\mu\text{g}/\text{m}^3$
<i>NO<sub>2</sub></i>	Quimioluminiscencia	$\mu\text{g}/\text{m}^3$
<i>PM<sub>10</sub></i>	Absorción beta	$\mu\text{g}/\text{m}^3$
<i>O<sub>3</sub></i>	Absorción UV	$\mu\text{g}/\text{m}^3$
<u>Parámetro Meteorológico</u>	<u>Técnica analítica</u>	<u>Unidades</u>
<i>Temperatura</i>	Meteorología	$^{\circ}\text{C}$
<i>Velocidad del viento</i>	Meteorología	$\text{m}/\text{s}$
<i>Dirección del viento</i>	Meteorología	<i>grados</i>
<i>Humedad relativa</i>	Meteorología	%
<i>Presión</i>	Meteorología	<i>mbar</i>
<i>Radiación solar</i>	Meteorología	$\text{W}/\text{m}^2$
<i>Precipitación</i>	Meteorología	$\text{l}/\text{m}^2$

<sup>a)</sup>UV: ultravioleta

<sup>b)</sup>IR: infrarroja

### 3.1.3 Variables Bióticas

Las variables bióticas, empleadas como variables independientes en el presente estudio, son la concentración de contaminante atmosférico biótico, polen y esporas, presente en el aire, expresada en *nº. de partículas/m<sup>3</sup> (p/m<sup>3</sup>)*. Las familias de polen consideradas son:

- *Cupressaceae*, [CUPR]
- *Gramineae*, [POAC]
- *Olea*, [OLEA]
- *Plantago*, [PLAN]
- *Platanus*, [PLAT]

Las familias de esporas consideradas son:

- *Alternaria alternata*, [ALT]
- *Cladosporium cladosporoides*, [CLADOC]
- *Cladosporium herbarum*[CLADOH]

La información sobre contaminantes atmosféricos bióticos se obtuvo a partir de la Red Palinológica de la Comunidad de Madrid que proporciona datos sobre las concentraciones de los tipos polínicos más alergénicos presentes en la atmósfera (CAM, 2010b). Los datos referidos a esporas fueron facilitados por el Laboratorio

Municipal del Excmo. Ayuntamiento de Alcalá de Henares. La Tabla 3 recoge las características del captador de polen y esporas.

**Tabla 3:** Características del captador de polen y esporas de Alcalá de Henares.

<b>Tipo de captador:</b>	Urbano
<b>Municipio:</b>	Alcalá de Henares
<b>Dirección:</b>	c/ Daoiz y Velarde, 26
<b>Longitud (UTM):</b>	468.783,85
<b>Latitud (UTM):</b>	4.481.917,35
<b>Altura captador (m):</b>	10



### 3.1.4 Variables Clínicas

Se tomó como variable dependiente en el presente estudio el N.º Visitas Diarias a los Servicios de Urgencias del Hospital Universitario Príncipe de Asturias por distintas causas respiratorias. La información fue facilitada por el propio hospital, bajo la supervisión del Comité de Ética Asistencial Sanitaria (Véase Apéndice).

Se consideró únicamente la información correspondiente a morbilidad respiratoria en edad pediátrica, de 0 a 14 años, excluyendo patologías de naturaleza crónica. De acuerdo con el sistema de Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) (MISPS, 2010), se estudiaron las siguientes patologías, agrupadas según se muestra:

- *Crisis Asmática (493) y Broncoespasmo (493.81, 519.11)*
- *Bronquitis y Bronquiolitis Agudas (466)*
- *Infección de Vías Respiratorias Altas (465, 478.8, 478.9)*
- *Infección Respiratoria (506, 508)*
- *Nasofaringitis Aguda (460)*
- *Faringitis Aguda (462) y Amigdalitis Aguda (463)*
- *Laringitis y Traqueitis Agudas (464)*
- *Neumonía (480-486)*

A los efectos de llevar a cabo el análisis estadístico posterior, se agrupan las distintas patologías objeto de estudio de acuerdo con la siguiente clasificación:

Vías Bajas

*Grupo 1 (GR1):      Bronquiolitis*

*Grupo 2 (GR2):      Broncoespasmo, Asma, Crisis Asmática, Bronquitis*

*Grupo 3 (GR3):      Neumonía*

Vías Altas

*Grupo 4 (GR4):      Laringitis, Laringotraqueitis*

*Grupo 5 (GR5):      Faringitis, Amigdalitis, Faringoamigdalitis, Catarros, Otros*

Totales

*GR1, GR2, GR3, GR4 y GR5*

### 3.1.5 Variables de Control

Entendidas como aquellas variables que pueden provocar sesgo en el comportamiento de la variable dependiente, en el presente estudio se consideraron las siguientes variables de control:

- *Día de la Semana*
- *Gripe Estacional*
- *Material Particulado Crustal*

#### *Día de la Semana*

El día de la semana, en particular el carácter laborable o no del mismo, afecta de manera directa a la intensidad de tráfico en la ciudad. La frecuencia de desplazamientos intra- e interurbanos en días laborables es mayor que en días no laborables, como consecuencia de que las personas se desplazan o no al puesto de trabajo, ya sea en vehículo privado o en transporte público. Existe por tanto un efecto sobre la variable química.

Asimismo, el N°. Visitas a los servicios hospitalarios de urgencias se ve afectado por la disponibilidad o indisponibilidad de los padres y/o familiares para trasladar al niño al hospital en caso de necesidad, como consecuencia de que se trate de un día laborable en el que normalmente los padres se encuentran en el puesto de trabajo, o

no laborable en el que los padres se encuentran en el domicilio. Existe por tanto un efecto sobre la variable clínica.

A los efectos del estudio estadístico, la variable día de la semana adopta una forma dicotómica:

0: *Día Laborable*

1: *Día No Laborable*

### *Gripe Estacional*

La gripe estacional es una infección vírica aguda causada por los virus *influenza* que se clasifican en tres tipos antigénicos, A, B y C. Los síntomas se caracterizan por el inicio súbito de fiebre alta, tos generalmente seca, dolores musculares, articulares, de cabeza y garganta, malestar intenso y abundante secreción nasal. Afecta principalmente a los grupos de riesgo, en particular menores de 2 años, en menor grado hasta los 6 años, mayores de 65 años y personas con enfermedades crónicas de tipo cardíaco, pulmonar, renal, hepático o metabólico. Una de las vías principales de transmisión es el aire.

Según datos de la OMS, la tasa anual de ataque de gripe en niños es de 20 % a 30 % a nivel mundial. La enfermedad es causa de hospitalización y muerte, sobre todo en los



grupos de riesgo. Es por ello, que los servicios sanitarios se ven afectados por el elevado número de enfermos que acuden a ellos durante los períodos de máxima actividad de la enfermedad. Existe por tanto un efecto sobre la variable clínica.

La información sobre los días considerados como campaña de gripe fue proporcionada por la Consejería de Sanidad de la Comunidad Autónoma de Madrid.

*Campaña de gripe: Período comprendido entre 01-10-2010 y 30-11-2010.*

A los efectos del estudio estadístico, la variable gripe estacional adopta una forma dicotómica:

*0: Día No Perteneciente a Campaña de Gripe*

*1: Día Perteneciente a Campaña de Gripe*

### *Material Particulado Crustal*

El Norte de África se considera un ejemplo típico de área desértica caliente donde la precipitación es extremadamente escasa, del orden de 1 de cada 100 días en el sector oeste del Sahara y 2 de cada 1.000 días en el sector este, conocido como "*desierto absoluto*". Estos ambientes de humedad relativa extremadamente baja, alrededor de 10 %, y temperaturas muy elevadas, 60-65 °C en verano, constituyen entornos muy favorables para la re-suspensión masiva de grandes cantidades de material particulado

crustal, es decir de origen mineral. El calentamiento de la superficie durante el día seguido de inversiones térmicas nocturnas favorecen una reserva de polvo semi-permanente en suspensión que puede ser transportada grandes distancias de acuerdo con mecanismos atmosféricos bien conocidos (Rodríguez, 2001; Viana, 2002; Escudero, 2005).

La granulometría de las partículas transportadas por estos procesos varía mucho en función del área de procedencia, Norte de África, desiertos de Sahel o Sahara, así como en función de la ubicación del receptor respecto al emisor. Así, en episodios de transporte de partículas hacia el continente americano, la moda granulométrica es la de acumulación, 0,1-1,0  $\mu\text{m}$ ; sin embargo, los episodios africanos registrados en el Mediterráneo en verano o en las Islas Canarias en la época invernal suelen afectar mayoritariamente a la fracción gruesa, 1-25  $\mu\text{m}$ . En el segundo caso es evidente que los niveles de  $PM_{10}$  se verán afectados por estos aportes de material particulado crustal. Estas partículas pueden alcanzar los alvéolos pulmonares en pacientes tanto adultos como pediátricos dando lugar a la entidad clínica denominada *Microlitia alveolar*.

A los efectos de disponer de información sobre la manifestación de este fenómeno meteorológico, la autoridad competente del Ministerio de Medio Ambiente, Medio Rural y Marino (MARM, 2010) registra los días del año en los que tiene lugar la

intrusión de masas de aire de origen africano. Los días registrados durante el período de estudio se recogen en la Tabla 4 siguiente.

**Tabla 4:** Días con episodio de intrusión de aire africano.

Mes	Días con Episodio	Mes	Días con Episodio
<b>Enero:</b>	18	<b>Julio:</b>	1-4, 7-11, 18-20, 31
<b>Febrero:</b>	27	<b>Agosto:</b>	1, 2, 7-12, 22, 26, 27, 31
<b>Marzo:</b>	2, 18-24	<b>Septiembre:</b>	1, 15, 16, 22, 23
<b>Abril:</b>	5, 6, 11-13, 29, 30	<b>Octubre:</b>	7, 8
<b>Mayo:</b>	22- 24	<b>Noviembre:</b>	-
<b>Junio:</b>	24-26, 29, 30	<b>Diciembre:</b>	8-13, 29, 30

A los efectos del estudio estadístico, la variable material particulado crustal adopta una forma dicotómica:

*0: Día Sin Episodio de Material Particulado Crustal*

*1: Día Con Episodio de Material Particulado Crustal*

### 3.2. Metodología

Han sido múltiples las iniciativas de estudios realizados para evaluar los efectos de la contaminación química sobre la salud de la población, siendo numerosos los ejemplos en ciudades de América, Europa y, más recientemente, Asia. Los distintos enfoques metodológicos y la diversidad de técnicas analíticas utilizadas han dificultado la comparación directa entre los resultados obtenidos, impidiendo llegar a conclusiones claras.

Ante esta situación y con objeto de desarrollar proyectos multi-centro con metodología y sistemática armonizadas, las autoridades europeas ponen en marcha el proyecto APHEA (Air Pollution on Health: a European Approach) dentro del Programa Europeo de Medio Ambiente 1991-1994. Las ciudades participantes, un total de 15, deciden utilizar un procedimiento estandarizado para la evaluación y cuantificación de los efectos a corto plazo de la contaminación atmosférica sobre la salud de la población. La metodología analítica empleada se puede consultar en la publicación de Katsouyanni et al. (1996), mientras que los detalles sobre el tratamiento estadístico se comentan en profundidad en Schwartz et al. (1996).

El presente estudio se ha desarrollado siguiendo las consideraciones del proyecto APHEA.

### 3.2.1. Análisis Estadístico

Para la realización del estudio estadístico se usaron los paquetes estadísticos *MedCalc*, *Statgraphics Centurion* y *SPSS 22*, todos ellos con sus versiones para entorno Windows y bajo autorización correspondiente del suministrador.

Las variables cuantitativas se describen mediante la media, desviación típica, valor máximo, valor mínimo, mediana, primer cuartil y tercer cuartil. Las variables cualitativas mediante frecuencias. Se presentan gráficos de sectores para variables cualitativas, gráficos de barras para variables discretas y gráficos de Box & Whiskers (diagramas de “cajas y bigotes”) para variables continuas.

El análisis para el contraste de normalidad de la distribución de datos se llevó a cabo por medio del test de Kolmogorov-Smirnov, que se trata de una prueba no paramétrica que determina la bondad de un ajuste de una distribución. La comparación entre los grupos de variables de cuantitativas se realizó mediante el test de Kruskal-Wallis y las comparaciones a posteriori se hicieron mediante test de Dunn.

Las relaciones entre las distintas variables objeto de estudio y los ingresos se pueden estudiar de diferentes formas. Tobías (2003) realiza una comparativa detallada de las mismas. En el presente estudio se optó por hacerlo mediante un modelo de regresión

de Poisson (Sáez, 1999; Iñíguez, 2003). A continuación, se describe brevemente el procedimiento seguido.

### 3.2.2. Modelo de Regresión de Poisson

Cada una de las variables que indican el N.º Visitas a los servicios hospitalarios de urgencias según las patologías de interés se va a explicar según un modelo de distribución de probabilidad discreta de Poisson. La distribución de Poisson se aplica a fenómenos discretos que ocurren un número de veces durante un tiempo definido, es decir, para el caso que nos ocupa, la probabilidad de que se produzca un N.º Visitas a los servicios de urgencias en un día concreto viene dada por la siguiente expresión:

$$P(X = r) = e^{-\lambda} \frac{\lambda^r}{r!}$$

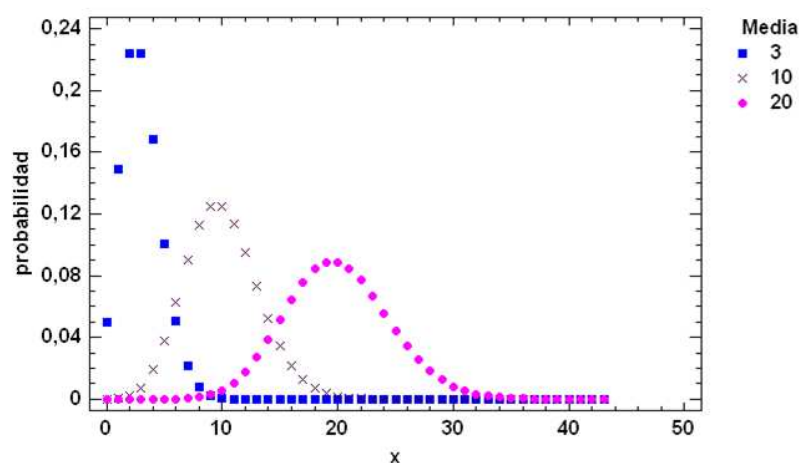
siendo

$X$  el N.º Visitas Diarias a los servicios de urgencias que puede tomar los valores  $r = 0, 1, 2, \dots, \infty$ .

$\lambda$  número de veces que se espera que ocurra el fenómeno en un día,

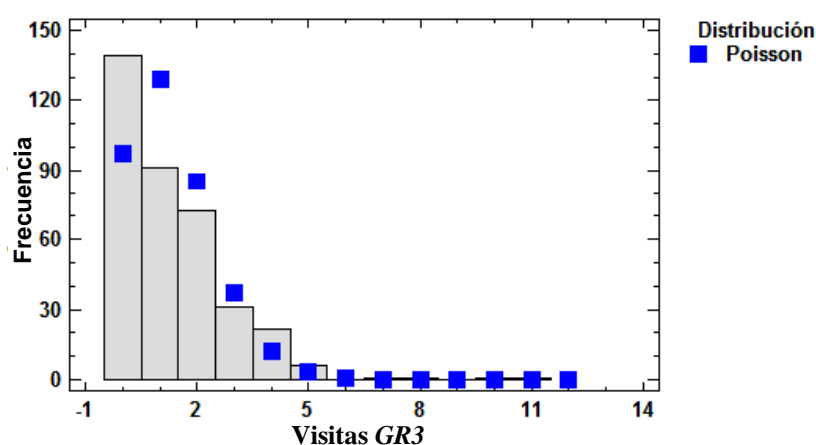
En la Figura 7 se representa la función de probabilidad (masa) para distintos valores de  $\lambda$ , por ejemplo de 3, 10 y 20. Observando las diferentes funciones, se aprecia que

la función de masa tiende a adoptar una distribución con forma simétrica de "campana" denominada Distribución Normal o de Gauss.



**Figura 7:** Función de masa para una distribución de probabilidad de Poisson.

A continuación, se procede a representar en un diagrama de barras un conjunto concreto de datos, en este caso el N.º Visitas a urgencias por neumonía (barras) junto con la función de probabilidad (puntos) de la distribución de Poisson con el mismo valor de la media. Se obtiene el gráfico que se muestra en la Figura 8 siguiente.



**Figura 8:** Diagrama de barras y función de probabilidad de distribución de Poisson para N.º Visitas a urgencias por neumonía.

Si el N.º Visitas a los servicios de urgencias fuese el mismo durante todos los días, como es lógico, los datos deberían ajustarse perfectamente a una distribución de Poisson. En la práctica esto no sucede así. La explicación de las posibles discrepancias que se observen en gráficos como el mostrado en la Figura 8 es lo que se pretende modelizar en el presente estudio según un modelo de Regresión de Poisson. Para ello, dado que la distribución de Poisson se caracteriza por el valor de la media  $\lambda$ , la hipótesis de que el N.º Visitas a los servicios de urgencias depende de las variables objeto de estudio es preciso contrastarla siempre y cuando la media  $\lambda$  se pueda expresar en función de dichas variables.

Los modelos habituales de Regresión Lineal simulan el comportamiento medio de una variable continua  $Y$ . En nuestro caso la variable  $Y$  solo puede adoptar valores



enteros no negativos, por lo cual el ajuste bajo un modelo de Regresión Lineal resulta inapropiado. Para ver cómo se resuelve este problema se procede de la siguiente forma: dado que la variable  $Y$  adopta únicamente valores positivos y suponiendo que se dispone de una única variable explicativa  $X$ , se propone un modelo aditivo lineal de logaritmo neperiano para la media de  $Y$  condicionada por cada valor de la variable  $X$ , con lo que se puede escribir un modelo que adopta la siguiente forma:

$$\text{Ln}(E(Y / X = x)) = a + bx$$

Este hecho hace que el modelo propuesto se pueda denominar log-lineal y la estimación de los parámetros se pueda llevar a cabo mediante la técnica de ajuste de Modelos Lineales Generalizados. La expresión anterior también puede escribirse como

$$\lambda = E(Y / X = x) = e^{a+bx} = e^a (e^b)^x$$

de ahí que se pueda hablar del modelo de Regresión de Poisson como un modelo multiplicativo.

A partir de las expresiones anteriores se aprecia que el coeficiente  $b$  indica el cambio en  $\text{Ln}$  del recuento esperado cuando  $X$  aumenta una unidad, o lo que es lo mismo,  $e^b$  es el factor de cambio en el recuento esperado por un incremento unitario de  $X$  (si  $X$  fuese cualitativa representaría el paso de una categoría de la variable a otra). Si  $X$

aumenta en  $m$  unidades el incremento es de  $e^{mb} = (e^b)^m$ , es decir, la potencia  $m$ -ésima de  $e^b$ . En el ámbito de la epidemiología, esto se conoce como “Factor OR” o “Riesgo Relativo” (Zou, 2004).

Cuando se dispone de un modelo multivariante con diversas variables  $X_i$  (pudiendo ser unas cualitativas y otras cuantitativas), la interpretación de los coeficientes es la misma para cada  $X_i$ , solo que suponiendo el resto de variables ajustadas, es decir, manteniendo fijos los valores de las otras variables.

La construcción del modelo multivariante de regresión de Poisson se puede hacer de varias formas. Tal y como hacen diversos autores (Sáez, 1999; Iñíguez, 2003, Ferrán-Ballester, 1999), en el presente estudio se ha optado por la elaboración del modelo por fases. Para ello se parte de una hipótesis de partida: *“el número medio de visitas diarias a los servicios de urgencias depende de las variables objeto de estudio, químicas y bióticas, pero es preciso tener en cuenta el efecto de las variables confusoras, es decir, meteorológicas y de control”*.

Por consiguiente, se pretende construir un modelo de partida, denominado Modelo BASE que incorpore las variables confusoras significativas. Posteriormente se añadirán a ese modelo las variables de estudio significativas para obtener un modelo más avanzado, denominado Modelo FINAL. Para ello se procederá adoptando los siguientes pasos:

PASO 1: Estudio de estacionalidad de la serie de datos (variación periódica y predecible de la serie en un período igual o inferior a un año, se hará aplicando modelos de Box-Jenkins) y auto-regresión de las variables (regresión de la variable sobre sí misma, es decir, sobre valores que adoptó en períodos anteriores al considerado).

PASO 2: Valoración de linealidad de variables meteorológicas. La modelización de las variables meteorológicas es muy importante cuando se analiza la asociación entre morbilidad y contaminantes atmosféricos, debido a su posible efecto confusor. Se pueden usar modelos de regresión localmente ponderada (Sáez, 1999), regresión lineal (Dab, 1996) o regresión polinómica (Spix, 1986; Pönka, 1996; Pajares, 1997; Linares, 2008b). En el presente estudio se ha optado por modelos de regresión polinómica. Asimismo, se evalúan los retardos temporales para un máximo de 7 días. Algunos autores han comprobado que la exploración de demasiados términos de retardo, en concreto más de 7 días, puede conducir al hallazgo de asociaciones espúreas (Schwartz, 1996). Por ello, para cada variable se realiza un proceso de selección “hacia atrás”, es decir, se introduce cada variable meteorológica con sus retardos hasta 7 días y se van eliminando uno a uno para ver qué retardos son significativos.

PASO 3: Ajuste de un modelo multivariante, con todas las variables confusoras, meteorológicas y de control, y los retardos significativos obtenidos en el paso

anterior. Para ello, se emplea un método de selección “hace adelante”, es decir, se van introduciendo las variables una a una, para evitar problemas de colinealidad. Finalmente, se seleccionan las que sean estadísticamente significativas, lo que da lugar al denominado Modelo BASE.

PASO 4: Sobre el Modelo BASE, se valora el efecto de cada una de las variables de contaminación. Para ello, se añaden las variables de contaminación atmosférica y sus correspondientes retardos hasta un máximo de 7 días en el Modelo BASE. De nuevo, mediante un procedimiento “hacia atrás”, se calculan los retardos que sean significativos.

PASO 5: Ajuste de un modelo multivariante por pasos “hacia delante”, partiendo del Modelo BASE más las variables y sus retardos significativos obtenidos en el paso anterior. El resultado será la obtención del Modelo FINAL.

## RESULTADOS

---

## 4. RESULTADOS

El presente capítulo engloba una exposición de los resultados del estudio. Se comienza con un análisis preliminar que aporta información sobre el comportamiento de las variables y permite orientar el análisis estadístico posterior en un sentido u otro. A continuación, se presentan resultados gráficos y numéricos correspondientes al análisis de las distintas variables.

### 4.1. Análisis Preliminar

La Tabla 5 muestra los valores típicos para las variables del estudio.

**Tabla 5:** Media, desviación típica, valor mínimo, valor máximo, percentiles 25, 50 y 75 de variables (a) meteorológicas, (b) químicas y (c) bióticas

	$T_{max}$ (°C)	$T_{min}$ (°C)	$T_{media}$ (°C)	$TA_{max}$ (°C)	$TA_{min}$ (°C)	$TA_{media}$ (°C)	$TA_{vmax}$ (°C)	$TA_{vmin}$ (°C)	$TA_{vmedia}$ (°C)
<b>Media</b>	20,1	9,6	14,8	17,9	9,3	13,6	13,3	2,0	7,5
<b>Desv. Estándar</b>	9,7	7,1	8,4	7,4	5,8	6,6	10,3	8,0	9,2
<b>Valor mínimo</b>	0,2	-5,6	-2,5	0,9	-5,2	-1,6	-11,2	-15,7	-13,3
<b>Valor máximo</b>	37,8	24,3	31,1	30,8	20,3	25,4	30,9	17,1	23,9
<b>Percentil</b> 25	11,9	4,2	8,3	11,8	5,0	8,4	4,1	-4,5	0,1
50	19,2	8,7	13,1	17,8	8,8	12,8	12,8	1,4	6,9
75	28,1	15,6	21,9	24,8	14,6	19,5	22,7	9,2	15,8

	<b>HR</b> (%)	<b>Precipitación</b> (l/m <sup>2</sup> )	<b><math>V_{media}</math> de viento</b> (m/s)	<b>Dirección media viento</b> (°)
<b>Media</b>	62,6	1,4	2,5	167,2
<b>Desv. Estándar</b>	21,6	4,014	0,944	50,8
<b>Valor mínimo</b>	19,3	0,0	0,9	50,0
<b>Valor máximo</b>	100,0	38,7	7,4	317,0
<b>Percentil</b> 25	45,4	0,0	1,9	133,7
50	61,5	0,0	2,3	163,9
75	80,3	0,6	2,9	204,1

(a) variables meteorológicas:  $T_{max}$ ,  $T_{min}$ ,  $T_{media}$ , Temperatura Aparente (TA), Temperatura Aparente con Viento (TA<sub>v</sub>), Humedad Relativa (HR), Precipitación, Velocidad Media del Viento, Dirección Media del Viento.

	<i>[SO<sub>2</sub>]</i> ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	<i>[CO]</i> ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	<i>[NO]</i> ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	<i>[NO<sub>2</sub>]</i> ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	<i>[PM<sub>10</sub>]</i> ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	<i>[O<sub>3</sub>]</i> ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )
<b>Media</b>	3,80	0,68	20,75	30,22	34,03	51,53
<b>Desv. Estándar</b>	2,14	0,21	24,87	15,43	16,44	23,48
<b>Valor mínimo</b>	1,00	0,10	1,00	6,00	11,00	3,00
<b>Valor máximo</b>	14,00	1,31	204,00	101,00	158,00	113,00
<b>Percentil</b>						
25	2,00	0,53	7,00	19,00	23,00	33,00
50	3,00	0,65	11,00	28,00	31,00	54,00
75	5,00	0,83	22,00	37,00	42,00	70,00

(b) variables químicas: Concentración de contaminante, *[SO<sub>2</sub>]*, *[CO]*, *[NO]*, *[NO<sub>2</sub>]*, *[PM<sub>10</sub>]* y *[O<sub>3</sub>]*.

	<i>[CUPR]</i> (p/m <sup>3</sup> )	<i>[POAC]</i> (p/m <sup>3</sup> )	<i>[OLEA]</i> (p/m <sup>3</sup> )	<i>[PLAN]</i> (p/m <sup>3</sup> )	<i>[PLAT]</i> (p/m <sup>3</sup> )	<i>[ALT]</i> (p/m <sup>3</sup> )	<i>[CLADOH]</i> (p/m <sup>3</sup> )	<i>[CLADOC]</i> (p/m <sup>3</sup> )
<b>Media</b>	14	10	5	3	225	22	431	140
<b>Desv. Est.</b>	45	30	26	7	1.522	44	953	198
<b>Valor mínimo</b>	0	0	0	0	0	0	5	1
<b>Valor máximo</b>	363	277	290	53	16.595	345	7.337	1.323
<b>Percentil</b>								
25	0	0	0	0	0	0	49	33
50	1	0	0	0	1	5	124	68
75	6	0	2	0	8	26	348	173

(c) variables bióticas: Concentración de polen (*[CUPR]*, *[POAC]*, *[OLEA]*, *[PLAN]*, *[PLAT]*) y esporas (*[ALT]*, *[CLADOCLADO]*, *[CLADOHERB]*).

Con respecto a los *parámetros meteorológicos* se pueden hacer las siguientes consideraciones.

Temperatura: durante el período de estudio, el valor de  $T_{media}$  mensual más elevado se registró durante el mes de julio (28,0 °C) mientras que el correspondiente valor más bajo correspondió al mes de enero (5,4 °C). Los valores diarios más elevado ( $T_{max} = 37,8$  °) y más bajo ( $T_{min} = -5,6$  °C) también se registraron en esos meses, en concreto los días 07 de julio y 11 de enero, respectivamente. En cuanto a la temperatura media aparente,  $T_A$ , las diferencias apreciadas con respecto al parámetro que no incorpora la corrección de Humedad Relativa no fueron significativas, con variaciones

comprendidas en todos los casos dentro del intervalo de 3-11 %. Por el contrario, si se apreciaron diferencias mayores en el caso de la temperatura media aparente con viento,  $TA_v$ , con respecto a los valores sin corrección, encontrándose desviaciones de 33-79 %.

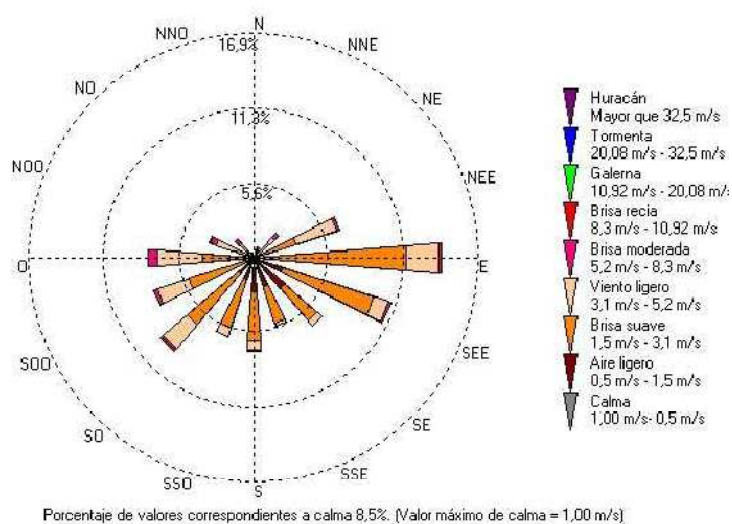
Humedad Relativa: el valor medio anual registrado fue de 63 %. Respecto a la evolución temporal, se pudo observar, tal y como cabía esperar, que los mayores porcentajes se obtuvieron durante los meses de enero (83 %) y diciembre (83 %) y los menores en julio (34 %) y agosto (40 %).

Precipitación: el valor medio acumulado permite confirmar que los meses más lluviosos fueron febrero (87 l/m<sup>2</sup>), septiembre (64 l/m<sup>2</sup>), enero (60 l/m<sup>2</sup>) y diciembre (58 l/m<sup>2</sup>), mientras que el mes más seco fue agosto (3 l/m<sup>2</sup>).

Viento: el valor medio anual de la velocidad del viento fue de 2,5 m/s. La mayoría de los meses del año presentan valores medios de velocidad similares a la media anual, con variaciones que en ningún caso superan el 20 %, y todos dentro de la categoría de brisa suave (1,5-3,1 m/s). Tan solo dos meses presentaron valores medios diferentes: agosto (3,5 m/s, viento ligero) y noviembre (1,1 m/s, aire ligero). En lo que respecta a la dirección, los vientos dominantes fueron de componente Este (E) durante todos los meses del año, salvo la terna abril-octubre-diciembre que presentó dirección dominante Este-



Sureste (ESE) y agosto con componente dominante E-Noreste (ENE). La Figura 9 muestra la Rosa de los Vientos según los datos del estudio.



**Figura 9:** Rosa de los vientos. Dirección e intensidad del viento predominante.

En referencia a los *contaminantes químicos* estudiados, una de las características más destacables es que sus niveles de concentración en el aire ambiente se encuentran regulados por normativa específica, que establece valores límite para cada uno de ellos así como plazos temporales de obligado cumplimiento. Es por ello, que se procede a un comentario detallado de los mismos más adelante en el capítulo de *Discusión*.

En cuanto a las variables de *contaminación biótica*, la característica principal de las familias de polen evaluadas es su marcado carácter estacional, es decir, fenómenos que se manifiestan en un momento muy concreto del año. Se han llevado a cabo las siguientes observaciones:

*Polen Total*: los valores elevados se registran mayoritariamente en torno al equinoccio de primavera, en concreto en el periodo comprendido entre 15 de marzo y 30 de mayo, apreciándose concentraciones máximas en la semana del 4 a 11 de abril, que coincide con el período de polinización principal (PPP) del plátano.

*Cupresáceas*: el PPP da comienzo alrededor de 15 de enero y concluye alrededor del 4 de abril. Los valores más elevados registrados se concentran en la segunda quincena de marzo. El valor máximo registrado es de 363 p/m<sup>3</sup>.

*Olea*: el PPP da comienzo el 22 de mayo y se extiende hasta el 29 de junio, aproximadamente, presentando un valor máximo de 290 p/m<sup>3</sup>.

*Plantago*: el PPP se inicia el 22 de abril y concluye el 2 de agosto, con concentraciones que raramente superan 50 p/m<sup>3</sup> en los días pico.

Gramineae: se mantienen activas durante prácticamente todo el año, desapareciendo su actividad hacia la segunda quincena de octubre, y concentrándose los valores más elevados en la segunda quincena de mayo.

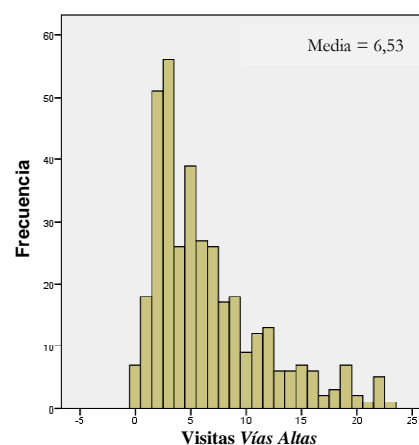
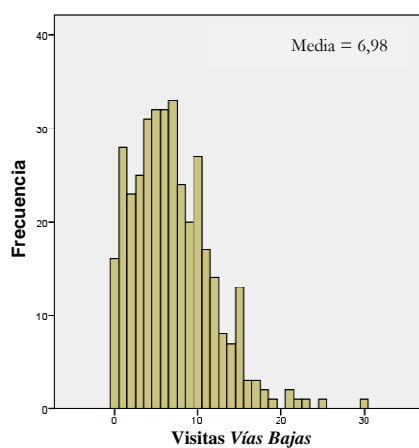
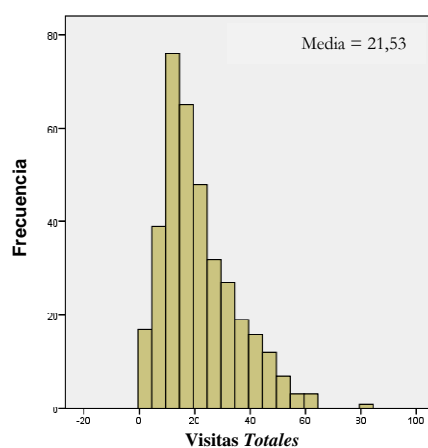
Platanus: presenta los valores más elevados de concentración diaria de polen en el ambiente, habiéndose detectado registros de hasta 16.595 p/m<sup>3</sup>. Sin duda, es la familia que más contribuye a los niveles totales de polen en el aire. El PPP se produce, de forma muy concreta, durante el mes de abril, concentrándose los valores más altos en la semana del 4-7 abril.

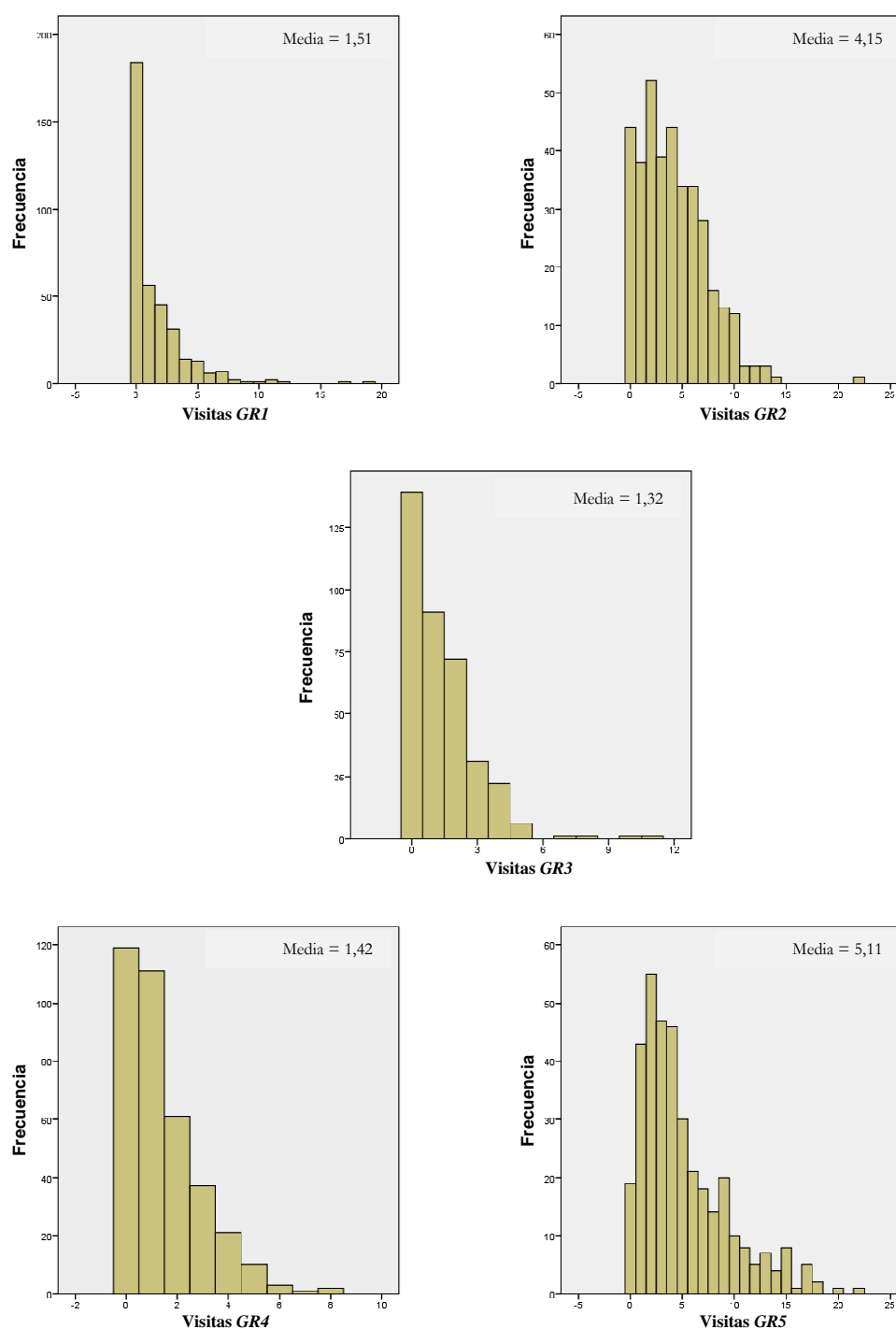
Esporas: no muestran ese marcado carácter estacional y su presencia se puede detectar, aunque sujeta a variaciones específicas, durante todos los meses del año. La concentración de *Esporas Totales* varía desde valores bajos (< 10 µg/m<sup>3</sup>) hasta valores superiores a 8.000 µg/m<sup>3</sup>. Las concentraciones más elevadas se registran principalmente entre 10 de junio y 10 de julio, aunque también se aprecian niveles altos en las semanas 1ª y 3ª del mes de septiembre. Cabe destacar que de las tres familias evaluadas, la más abundante con diferencia es *Cladosporium Herbarum*, siendo la que contribuye en mayor proporción al recuento de *Esporas Totales*. Por regla general, los niveles de *Cladosporium Cladosporioides* se encuentran siempre bastante por debajo de la familia anterior y solo en días concretos se invierte ligeramente esta tendencia. El caso de *Alternaria* es claramente minoritario con respecto a los dos anteriores, aunque

muestra patrones de abundancia cuyas fechas se corresponden con las anteriores.

En cuanto a la *variable clínica*, cabe destacar que el N.º total anual de visitas pediátricas a los servicios de urgencias del hospital por todas las causas asciende a 25.250, de las cuales 4.931 (19,5 %) corresponden a patologías de tipo respiratorio según la clasificación objeto de estudio. De acuerdo con este dato, los casos de tipo respiratorio se agrupan de la siguiente forma: Vías Altas (48,4 %), Vías Bajas (51,6 %), GR1 (11,1 %), GR2 (30,7 %), GR3 (9,8 %), GR4 (10,5 %) y GR5 (37,8 %).

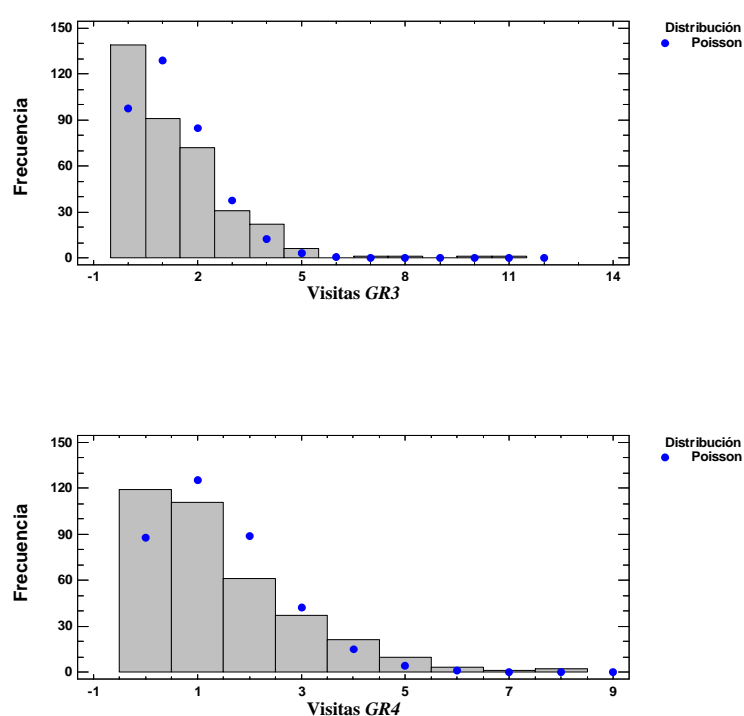
La Figura 10 muestra representaciones de diagrama de barras de las frecuencias en función del número de casos, junto con la media, para cada uno de los grupos objeto de estudio de la variable clínica: Visitas GR1, Visitas GR2, Visitas GR3, Visitas GR4, Visitas GR5, Visitas *Vías Altas*, Visitas *Vías Bajas* y Visitas *Totales*.





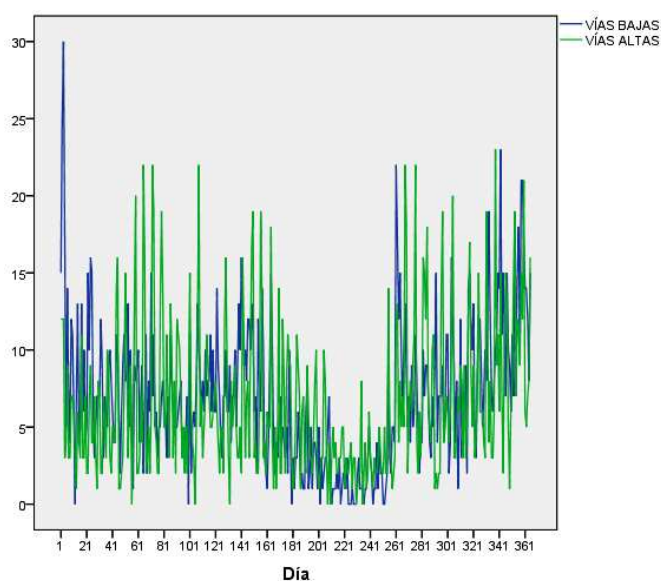
**Figura 10:** Diagrama de barras de frecuencias en función del N.º Visitas junto con la media para cada uno de los grupos objeto de estudio: *GR1*, *GR2*, *GR3*, *GR4*, *GR5*, *Vías Altas*, *Vías Bajas* y *Totales*.

Para ilustrar la similitud entre las distribuciones de datos de la variable clínica y una distribución de Poisson teórica (véase Figura 7, página 100), la Figura 11 representa, a modo de ejemplo, los diagramas de barras anteriores para dos categorías de la variable clínica (Visitas por *GR3* y Visitas por *GR4*) junto con los valores correspondientes a la distribución de Poisson con los mismos valores medios. La explicación de las discrepancias en los gráficos entre el modelo observado (barras) y el teórico (puntos) es lo que se pretende modelizar mediante Regresión de Poisson en el apartado correspondiente a Construcción del Modelo.



**Figura 11:** Diagrama de barras que representa Frecuencia vs N.º Visitas por *GR3* y *GR4* con distribuciones de Poisson con el mismo valor medio.

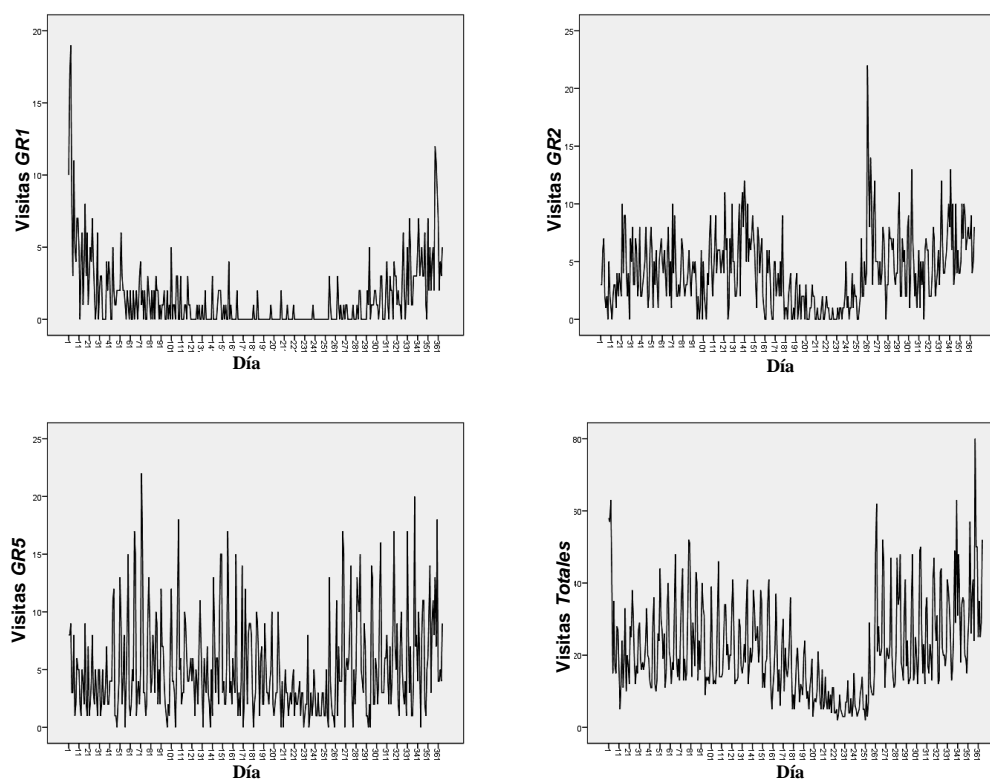
Para el estudio de la variable clínica se decide proceder según un enfoque que parte de una visión general y concluye con una visión particular. En un primer paso se considera el N.º Visitas por todas las patologías (*Totales*). A continuación, algunos autores establecen una diferenciación entre vías respiratorias altas (*Vías Altas*) y vías respiratorias bajas (*Vías Bajas*), que responde exclusivamente a criterios anatómicos y patológicos. Finalmente, el análisis se centra en cada una de las patologías objeto de estudio (*GR1*, *GR2*, *GR3*, *GR4* y *GR5*). Con el fin de comprobar si este enfoque resulta de aplicación en nuestro estudio, se procede a representar los perfiles característicos de *Vías Altas* y *Vías Bajas*, información que se muestra a continuación en la Figura 12.



**Figura 12:** Perfiles característicos de la variable N.º Visitas por *Vías Bajas* (*GR1*, *GR2*, *GR3*) y *Vías Altas* (*GR4*, *GR5*).

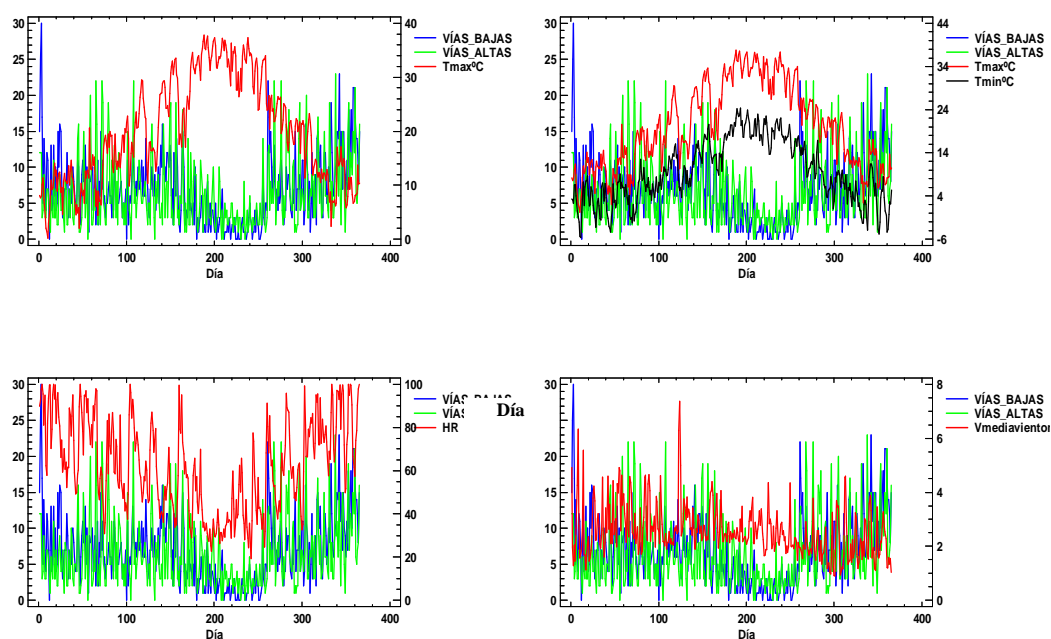


Con el mismo criterio, para esclarecer si cada uno de los grupos de la variable clínica N.º Visitas merece un tratamiento por separado o conjunto, se representan las series de datos y se observan los perfiles característicos. Estos diagramas permiten, a simple vista, una apreciación rápida del comportamiento distinto de las variables a lo largo del período del estudio, así como la identificación de diferencias importantes entre series de datos. Un ejemplo de ello se muestra en la Figura 13.

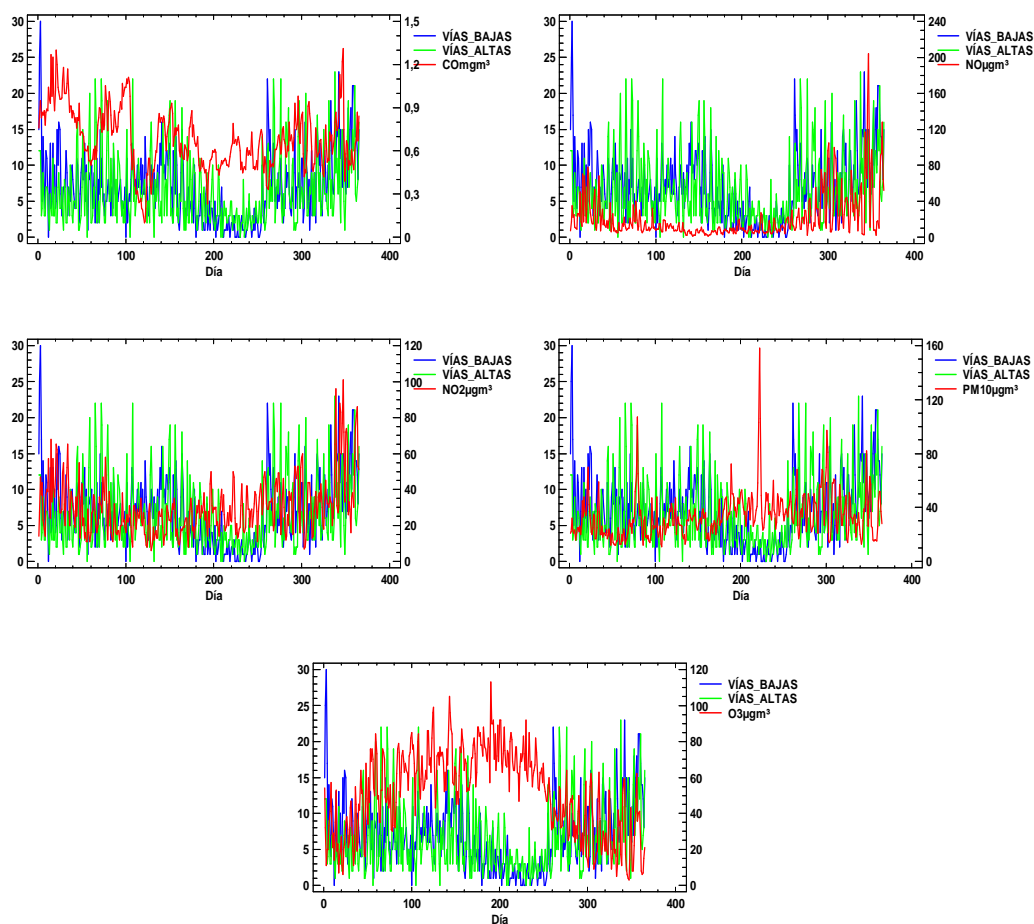


**Figura 13:** Perfiles característicos de N.º Visitas Diarias por GR1, GR2, GR3, GR4, GR5 y Totales.

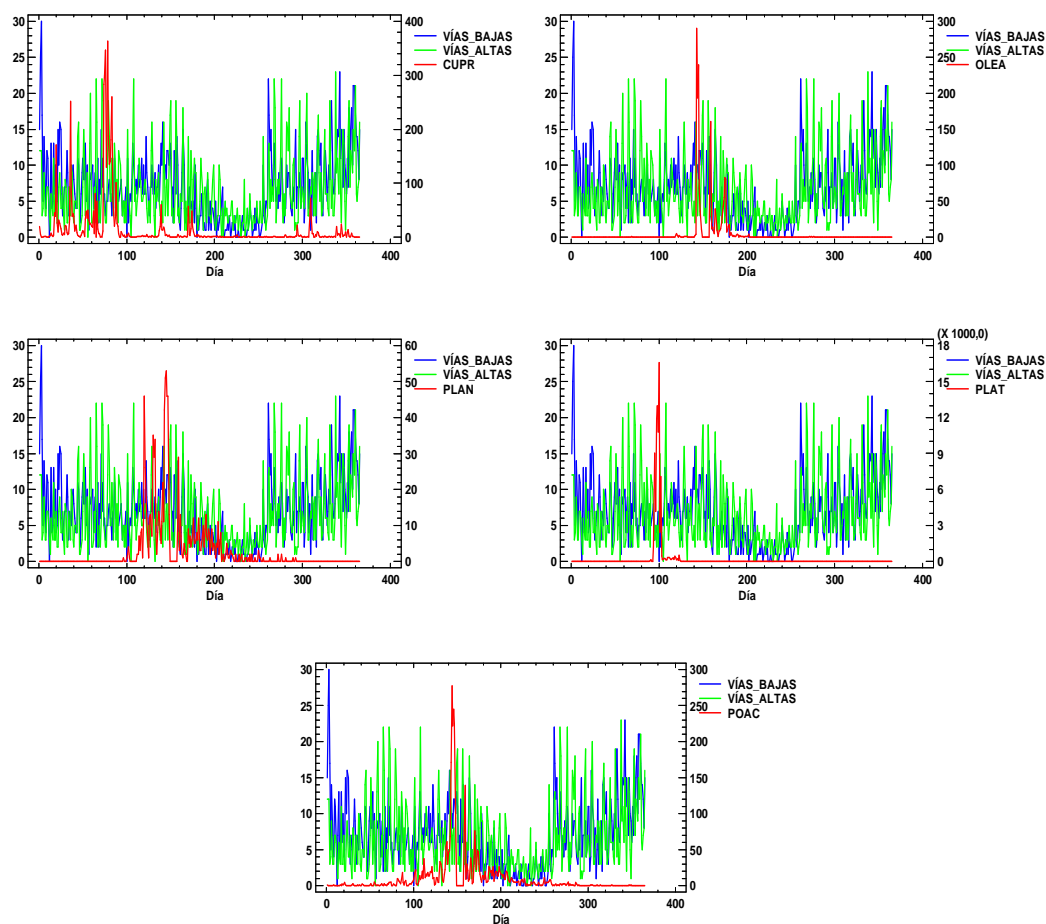
Una primera aproximación al análisis consiste en identificar la posible influencia que las diferentes variables objeto de estudio pueden tener sobre los distintos grupos de la variable N.º Visitas. Para ello, se representan las series de datos de N.º Visitas por *Vías Altas* y *Vías Bajas* en la parte izquierda del eje de ordenadas, el día del año en el eje de abscisas y la variable cuyo efecto se pretende evaluar en la parte derecha del eje de ordenadas, tal y como se muestra en la Figura 14.



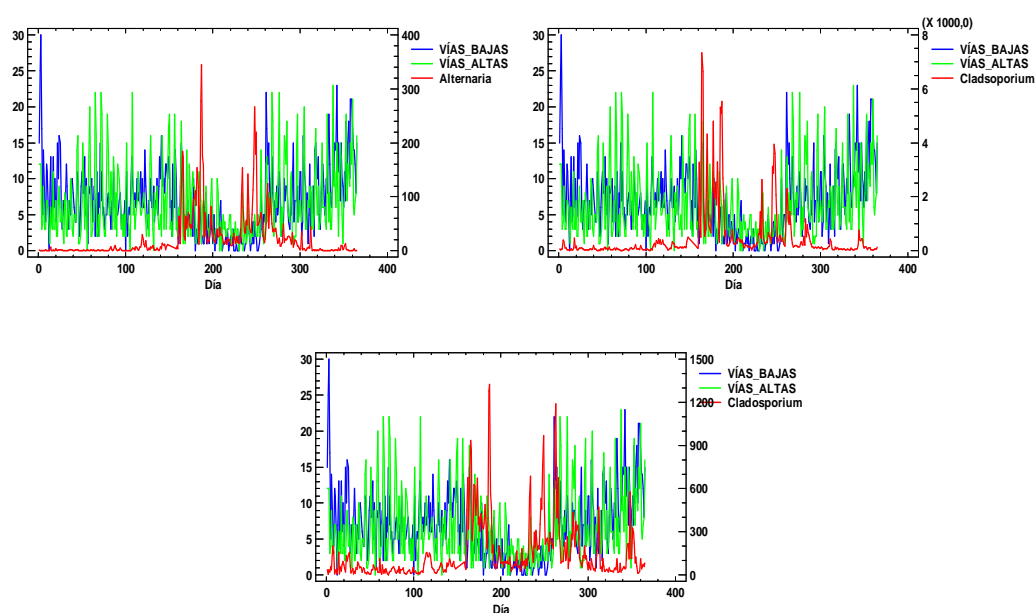
(a) Con variables meteorológicas ( $T_{máx}$ ,  $T_{mín}$ , HR,  $V_m$ , viento).



(b) Con variables químicas ( $[CO]$ ,  $[NO]$ ,  $[NO_2]$ ,  $[PM_{10}]$ ,  $[O_3]$ ).



(c) Con variables bióticas (pólenes y esporas).



(c) Con variables bióticas (pólenes y esporas).

**Figura 14:** Representación gráfica de perfil característico del N.º Visitas por *Vías Bajas* y *Vías Altas* incorporando los datos correspondientes a (a) variables meteorológicas, (b) variables químicas y (c) variables bióticas.

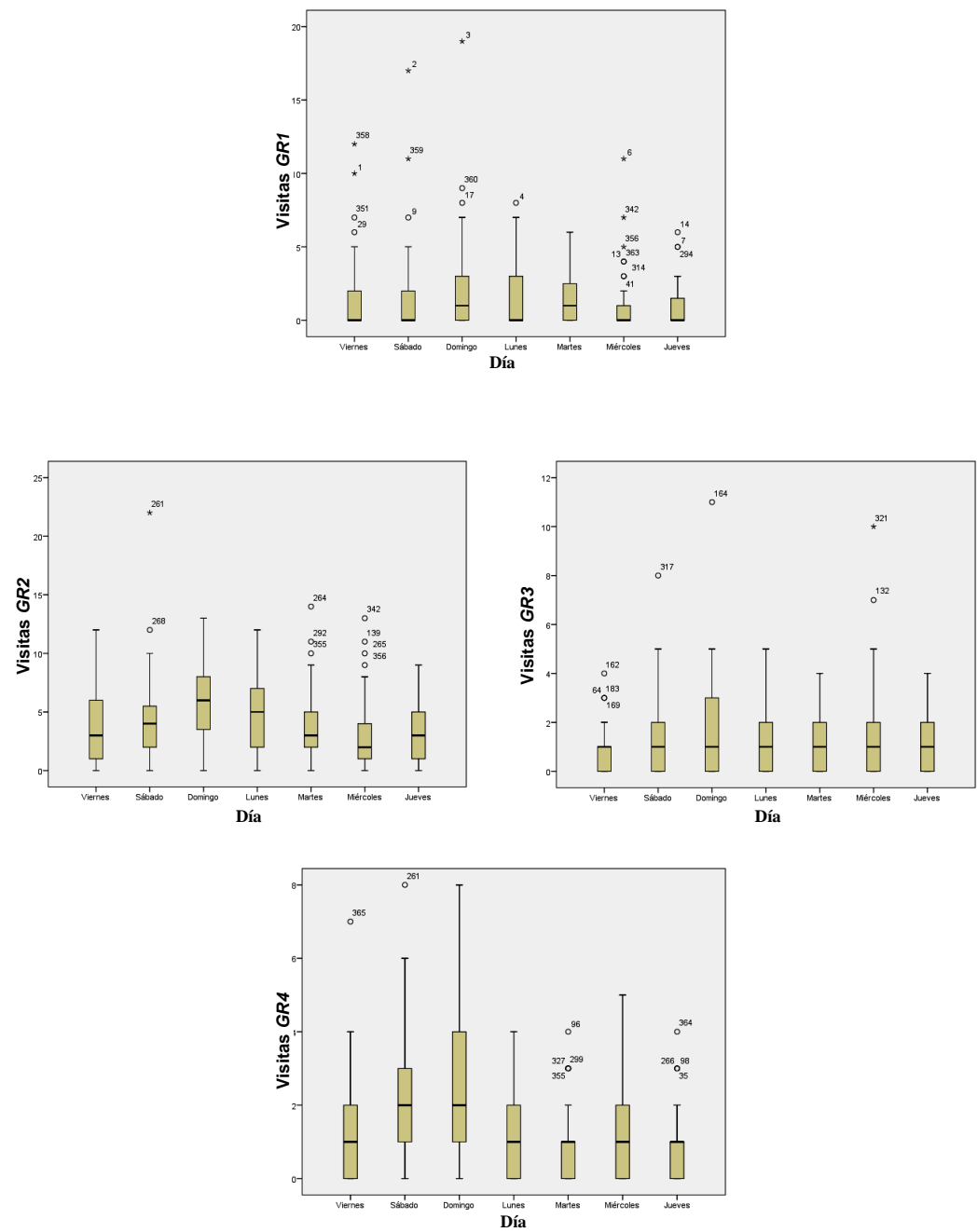
Tal y como se ha comentado en el capítulo *Material y Métodos*, existe un conjunto de variables, denominadas variables de control, que podrían introducir una componente de distorsión en el análisis estadístico que se pretende realizar. Esta distorsión o sesgo, en algunos casos, es inherente a la propia recogida de datos y, en caso de no tenerse en cuenta, puede inducir a conclusiones erróneas. Con objeto de evitar esto, se procede a evaluar la *estacionalidad* (posible influencia de períodos de tiempo sobre la serie de datos) así como otras variables de confusión como pueden ser la *gripe* (la presencia de una fenomenología como la gripe puede afectar al comportamiento de la variable clínica) o el *material particulado crustal* (episodios meteorológicos de intrusión de masas de aire cargadas de partículas en suspensión que modifican los niveles atmosféricos de  $PM_{10}$ ).

Comenzando por la *estacionalidad de la serie*, la Tabla 6 recoge los valores de la media, desviación típica y mediana para la variable N.º Visitas según el día de la semana. De este modo es posible identificar si la variable adopta un comportamiento uniforme durante la semana, sin variaciones apreciables según el día, o, por el contrario, existe algún día/días con mayor tendencia a la acumulación del número de casos, hecho que habría que considerar en el análisis cuantitativo posterior.

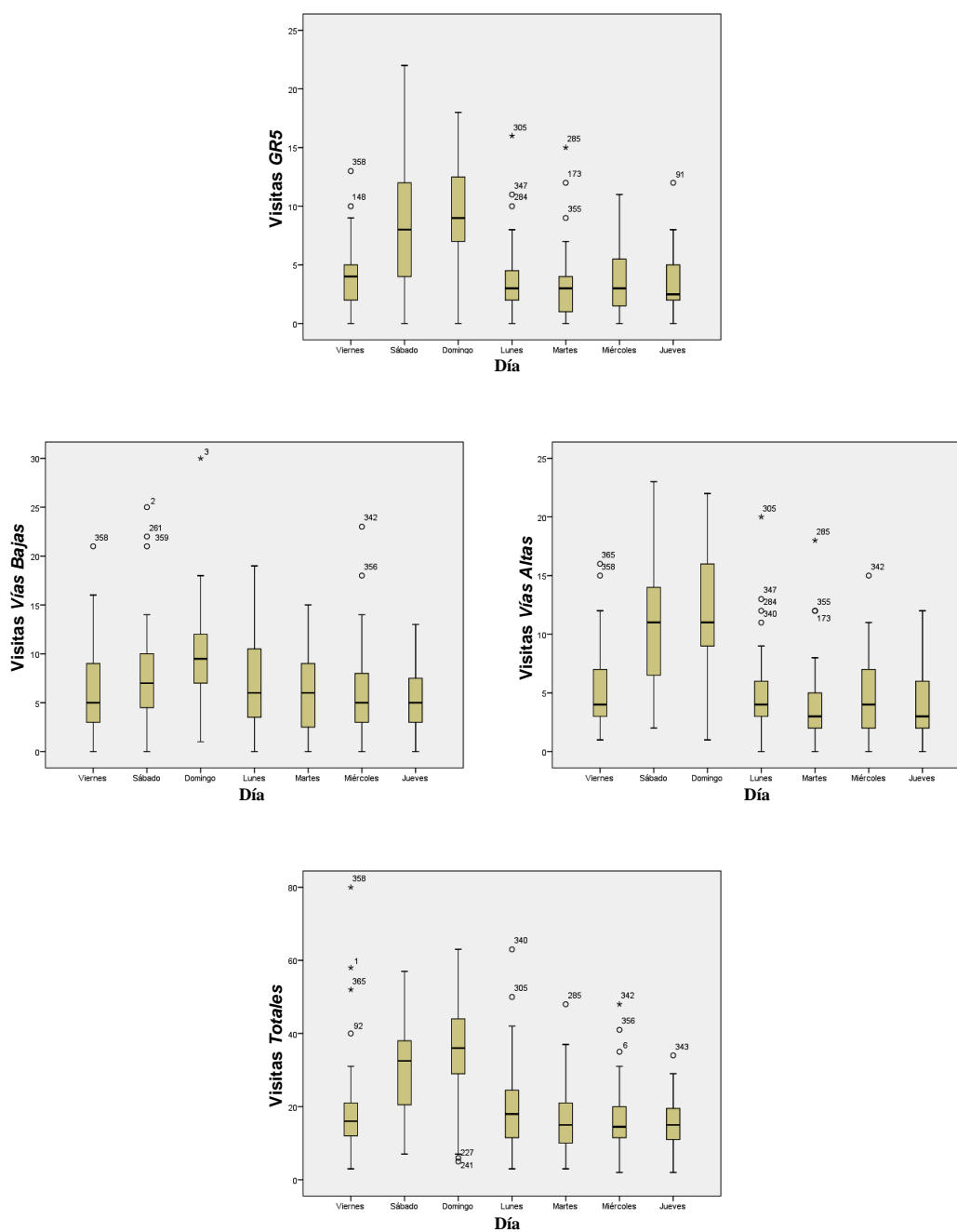
**Tabla 6:** Valor medio, desviación típica y mediana de N.º Visitas según día de la semana.

	<i>GR1</i>	<i>GR2</i>	<i>GR3</i>	<i>GR4</i>	<i>GR5</i>	<i>Vías Bajas</i>	<i>Vías Altas</i>	<i>Totales</i>
<b>LUNES</b>								
Media	1,44	4,92	1,04	1,10	3,73	7,40	4,83	19,10
Desv. Típ.	2,004	3,124	1,188	1,107	2,925	4,687	3,519	11,861
Mediana	0,00	5,00	1,00	1,00	3,00	6,00	4,00	18,00
<b>MARTES</b>								
Media	1,58	3,67	1,04	1,00	3,27	6,29	4,27	16,40
Desv. Típ.	1,786	3,092	1,154	1,066	2,822	4,188	3,188	9,268
Mediana	1,00	1,00	1,00	1,00	3,00	6,00	3,00	15,00
<b>MIÉRCOLES</b>								
Media	1,13	3,15	1,73	1,00	3,67	6,02	4,67	16,40
Desv. Típ.	2,029	2,993	1,981	1,120	2,833	4,667	3,240	9,198
Mediana	0,00	2,00	1,00	1,00	3,00	5,00	4,00	14,50
<b>JUEVES</b>								
Media	0,92	3,19	1,44	0,87	3,21	5,56	4,08	14,87
Desv. Típ.	1,467	2,377	1,349	0,991	2,269	3,375	2,535	7,029
Mediana	0,00	3,00	1,00	1,00	2,50	5,00	3,00	15,00
<b>VIERNES</b>								
Media	1,64	3,89	0,85	1,34	3,79	6,38	5,13	18,79
Desv. Típ.	2,595	3,286	1,026	1,386	2,720	4,845	3,369	13,420
Mediana	0,00	3,00	1,00	1,00	4,00	5,00	4,00	16,00
<b>SÁBADO</b>								
Media	1,67	4,48	1,38	2,35	8,58	7,54	10,92	30,38
Desv. Típ.	3,066	3,567	1,561	1,846	5,131	5,282	5,534	12,578
Mediana	0,00	4,00	1,00	2,00	8,00	7,00	11,00	32,50
<b>DOMINGO</b>								
Media	2,15	5,73	1,77	2,31	9,56	9,65	11,87	34,85
Desv. Típ.	3,351	3,144	2,006	1,915	4,240	5,141	5,343	13,469
Mediana	1,00	6,00	1,00	2,00	9,00	9,50	11,00	36,00

La representación gráfica de los datos de la tabla anterior en un Diagrama de Box & Whiskers permite una interpretación más intuitiva de la distribución de datos. La Figura 15 proporciona información sobre los valores mínimo, máximo, cuartiles Q1 (percentil 25), Q2 (percentil 50) o mediana y Q3 (percentil 75) así como también la existencia de valores atípicos y la simetría de la distribución.







**Figura 15 :** Diagrama de Box & Whiskers. Distribución de N°. Visitas según día de la semana para cada uno de los grupos objeto de estudio: *GR1, GR2, GR3, GR4, GR5, Vías Altas, Vías Bajas y Totales*.

La observación de los diagramas anteriores permite apreciar diferencias en la distribución de los distintos grupos de datos según el día de la semana. Esta apreciación meramente descriptiva es preciso contrastarla con algún tipo de prueba estadística que permita concluir si, efectivamente, el N°. Visitas varía uniformemente a lo largo de los siete días de la semana o, por el contrario, existen tendencias de agrupación en días o grupos de días concretos.

Los contrastes más utilizados para evaluar la normalidad de un conjunto de datos son el Test de Kolmogorov-Smirnov y el Test de Saphiro-Wilk (muestras pequeñas). La Tabla 7 siguiente muestra los resultados de los test de Kolmogorov-Smirnov y Saphiro-Wilk para cada uno de los grupos de la variable clínica: Visitas *GR1*, Visitas *GR2*, Visitas *GR3*, Visitas *GR4*, Visitas *GR5*, Visitas *Vías Altas*, Visitas *Vías Bajas* y Visitas *Totales*.

**Tabla 7:** Pruebas de Normalidad de Kolmogorov-Smirnov y Saphiro-Wilk para N°. Visitas por *GR1*, *GR2*, *GR3*, *GR4*, *GR5*, *Vías Altas*, *Vías Bajas* y *Totales* según día de la semana.

Variable	Día	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
<b>GR1</b>	Viernes	0,265	53	0,000	0,688	53	0,000
	Sábado	0,293	52	0,000	0,594	52	0,000
	Domingo	0,260	52	0,000	0,666	52	0,000
	Lunes	0,283	52	0,000	0,740	52	0,000
	Martes	0,215	52	0,000	0,822	52	0,000
	Miércoles	0,296	52	0,000	0,607	52	0,000
	Jueves	0,332	52	0,000	0,686	52	0,000
<b>GR2</b>	Viernes	0,135	53	0,018	0,921	53	0,002
	Sábado	0,192	52	0,000	0,797	52	0,000
	Domingo	0,092	52	0,200*	0,971	52	0,236
	Lunes	0,152	52	0,004	0,951	52	0,031
	Martes	0,167	52	0,001	0,893	52	0,000
	Miércoles	0,189	52	0,000	0,854	52	0,000
	Jueves	0,115	52	0,083	0,943	52	0,015
<b>GR3</b>	Viernes	0,286	53	0,000	0,790	53	0,000
	Sábado	0,193	52	0,000	0,798	52	0,000
	Domingo	0,207	52	0,000	0,780	52	0,000
	Lunes	0,251	52	0,000	0,811	52	0,000
	Martes	0,258	52	0,000	0,815	52	0,000
	Miércoles	0,254	52	0,000	0,783	52	0,000
	Jueves	0,205	52	0,000	0,853	52	0,000
<b>GR4</b>	Viernes	0,276	53	0,000	0,808	53	0,000
	Sábado	0,150	52	0,005	0,923	52	0,002
	Domingo	0,141	52	0,012	0,918	52	0,002
	Lunes	0,246	52	0,000	0,828	52	0,000
	Martes	0,269	52	0,000	0,812	52	0,000
	Miércoles	0,231	52	0,000	0,804	52	0,000
	Jueves	0,251	52	0,000	0,799	52	0,000
<b>GR5</b>	Viernes	0,205	53	0,000	0,907	53	0,001
	Sábado	0,103	52	0,200*	0,957	52	0,057
	Domingo	0,129	52	0,030	0,978	52	0,434
	Lunes	0,233	52	0,000	0,819	52	0,000
	Martes	0,206	52	0,000	0,789	52	0,000
	Miércoles	0,146	52	0,008	0,938	52	0,009
	Jueves	0,203	52	0,000	0,891	52	0,000
<b>Vías Altas</b>	Viernes	0,160	53	0,002	0,912	53	0,001
	Sábado	0,156	52	0,003	0,903	52	0,000
	Domingo	0,127	52	0,034	0,924	52	0,003
	Lunes	0,137	52	0,016	0,960	52	0,079
	Martes	0,124	52	0,046	0,949	52	0,025
	Miércoles	0,148	52	0,006	0,894	52	0,000
	Jueves	0,104	52	0,200*	0,963	52	0,105
<b>Vías Bajas</b>	Viernes	0,195	53	0,000	0,845	53	0,000
	Sábado	0,096	52	0,200*	0,963	52	0,102
	Domingo	0,117	52	0,072	0,972	52	0,256
	Lunes	0,189	52	0,000	0,824	52	0,000
	Martes	0,179	52	0,000	0,814	52	0,000
	Miércoles	0,178	52	0,000	0,928	52	0,004
	Jueves	0,184	52	0,000	0,944	52	0,016
<b>Totales</b>	Viernes	0,198	53	0,000	0,745	53	0,000
	Sábado	0,082	52	0,200*	0,980	52	0,544
	Domingo	0,101	52	0,200*	0,967	52	0,163
	Lunes	0,134	52	0,021	0,905	52	0,001
	Martes	0,099	52	0,200*	0,940	52	0,011
	Miércoles	0,133	52	0,023	0,916	52	0,001
	Jueves	0,060	52	0,200*	0,981	52	0,573

\* Este es el límite inferior de la significación verdadera.

<sup>a</sup> Corrección de significación de Lilliefors.

A partir de la tabla se aprecia que los datos no siguen una distribución Normal. Además, la Figura 16 muestra que existe un comportamiento diferente de los datos según sea lunes-viernes, sábado y domingo-festivo. Para comprobar si existen diferencias significativas dentro de estos tres grupos, se lleva a cabo un análisis mediante la prueba de Kruskal-Wallis. Las Tablas 8 y 9 muestran los valores del test de Kruskal-Wallis y la media, desviación típica y mediana para la variable clínica según los tres grupos de días de la semana, respectivamente.

**Tabla 8:** p-valores del test de Kruskal-Wallis para la variable clínica N°. Visitas por *GR1*, *GR2*, *GR3*, *GR4*, *GR5*, *Vías Altas*, *Vías Bajas* y *Totales* según día de la semana.

Estadísticos de prueba <sup>a,b</sup>								
	<i>GR1</i>	<i>GR2</i>	<i>GR3</i>	<i>GR4</i>	<i>GR5</i>	<i>Vías Bajas</i>	<i>Vías Altas</i>	<i>Totales</i>
<b>Chi-cuadrado</b>	6,696	24,295	5,588	52,122	125,332	31,277	135,274	116,507
<b>gl</b>	2	2	2	2	2	2	2	2
<b>Sig. asintótica</b>	0,035	0,000	0,061	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

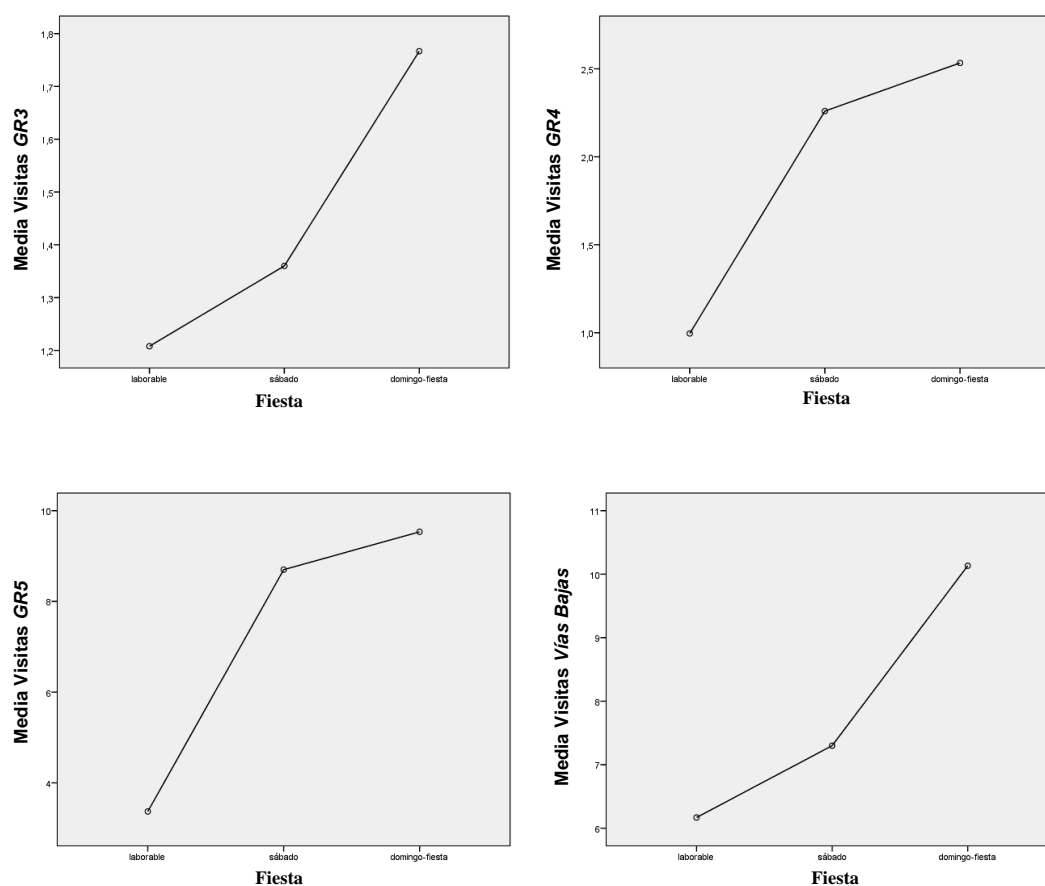
<sup>a</sup> Prueba de Kruskal-Wallis.

<sup>b</sup> Variable de agrupación: fiesta.

**Tabla 9:** Media, desviación típica y mediana N°. Visitas por *GR1*, *GR2*, *GR3*, *GR4*, *GR5*, *Vías Altas*, *Vías Bajas* y *Totales* según grupos de días: laborables, sábado y domingo-festivo.

	<i>GR1</i>	<i>GR2</i>	<i>GR3</i>	<i>GR4</i>	<i>GR5</i>	<i>Vías Bajas</i>	<i>Vías Altas</i>	<i>Totales</i>
<b>LABORABLE</b>								
Media	1,27	3,69	1,21	1,00	3,37	6,17	4,36	16,32
Desv. Típ.	1,927	2,891	1,417	1,070	2,452	4,237	2,781	9,086
Mediana	0,00	3,00	1,00	1,00	3,00	5,00	4,00	15,00
<b>SÁBADO</b>								
Media	1,52	4,42	1,36	2,26	8,70	7,30	10,96	29,92
Desv. Típ.	2,816	3,603	1,588	1,827	5,187	5,023	5,628	12,503
Mediana	0,00	4,00	1,00	2,00	8,50	7,00	11,00	31,50
<b>DOMINGO-FIESTA</b>								
Media	2,48	5,88	1,77	2,53	9,53	10,13	12,07	36,72
Desv. Típ.	3,534	3,173	1,881	1,891	4,192	5,410	5,181	13,780
Mediana	1,00	6,00	1,00	2,50	9,00	10,00	11,00	37,50

La Figura 16 muestra una representación gráfica de la media para algunos grupos de la variable clínica según los grupos de día de la semana, laborable, sábado o domingo-festivo.



**Figura 16:** Representación gráfica de la media del N°. Visitas por GR3, GR4, GR5 y Vías Bajas según grupos de días: laborable, sábado y domingo-festivo.

A continuación, es preciso evaluar la *estación del año*. Se trata de comprobar la posible influencia de las condiciones meteorológicas dominantes según la estación o época del año sobre la serie de datos. En este caso, habitualmente se procede escogiendo la temperatura como parámetro de agrupación de los meses, diferenciando así por ejemplo entre semestre frío (Noviembre-Marzo) y semestre cálido (Abril-Octubre). (Perachille et al, 2012; Hernández-Cadena, L et al., 2000). Las Tablas 10 y 11 siguientes muestran los valores de los test de U de Mann-Whitney, W de Wilcoxon y la media, desviación típica y mediana para la variable clínica según el semestre del año, respectivamente. Se aprecia que existen diferencias estadísticamente en casi todos los grupos.

**Tabla 10:** p-valores de U de Mann-Whitney y W de Wilcoxon N°. Visitas por *GR1*, *GR2*, *GR3*, *GR4*, *GR5*, *Vías Altas*, *Vías Bajas* y *Totales* según semestre del año.

Estadísticos de prueba <sup>a</sup>								
	<i>GR1</i>	<i>GR2</i>	<i>GR3</i>	<i>GR4</i>	<i>GR5</i>	<i>Vías Bajas</i>	<i>Vías Altas</i>	<i>Totales</i>
U Mann-Whitney	5676,50	12220,00	15849,00	11607,50	13925,00	9019,00	12855,500	9254,00
W Wilcoxon	28681,5	35225,0	38854,0	34612,5	36930,0	32024,00	35860,50	32259,000
Z	-11,346	-3,988	-0,323	-4,749	-2,260	-7,208	-3,341	-6,957
Sig. asintótica	0,000	0,000	0,746	0,000	0,24	0,000	0,001	0,000

<sup>a</sup> Variable de agrupación: semestre.

**Tabla 11:** Media, desviación típica y mediana de N°. Visitas por *GR1*, *GR2*, *GR3*, *GR4*, *GR5*, *Vías Altas*, *Vías Bajas* y *Totales* según semestre del año.

	<i>GR1</i>	<i>GR2</i>	<i>GR3</i>	<i>GR4</i>	<i>GR5</i>	<i>Vías Bajas</i>	<i>Vías Altas</i>	<i>Totales</i>
<b>NOV.-MARZO</b>								
Media	2,99	4,72	1,36	1,81	5,68	9,07	7,49	26,83
Desv. Típ.	3,055	2,674	1,594	1,531	4,450	4,883	5,271	13,396
Mediana	2,00	4,00	1,00	1,00	4,00	8,00	6,00	24,00
<b>ABRIL-OCTUBRE</b>								
Media	0,46	3,74	1,29	1,15	4,71	5,50	5,86	17,79
Desv. Típ.	0,907	3,473	1,495	1,423	4,007	4,102	4,704	11,862
Mediana	0,00	3,00	1,00	1,00	4,00	5,00	5,00	14,50

Otra de las variables de control a evaluar es la *gripe*. Como se ha comentado anteriormente, dado el tipo de patologías objeto de estudio, la gripe puede actuar como variable potenciadora de los síntomas, lo cual puede introducir sesgo en la serie de datos. Según las autoridades sanitarias de la Comunidad de Madrid, la campaña de gripe durante el año 2010 abarcó desde el 1 de Octubre hasta el 30 de Noviembre. A través del análisis estadístico, es preciso comprobar si se produce alguna variación en el comportamiento de los datos de la variable clínica dentro y fuera de ese período. Las Tablas 12 y 13 muestran los valores del test de Kruskal-Wallis y la media, desviación típica y mediana para la variable clínica según la presencia o ausencia de campaña de gripe, respectivamente.

**Tabla 12:** p-valores del test de Kruskal-Wallis para la variable clínica N°. Visitas por *GR1*, *GR2*, *GR3*, *GR4*, *GR5*, *Vías Altas*, *Vías Bajas* y *Totales* según campaña de gripe.

Estadísticos de prueba <sup>a,b</sup>								
	<i>GR1</i>	<i>GR2</i>	<i>GR3</i>	<i>GR4</i>	<i>GR5</i>	<i>Vías Bajas</i>	<i>Vías Altas</i>	<i>Totales</i>
Chi-cuadrado	2,026	6,165	0,863	7,108	3,290	5,388	6,200	10,697
gl	1	1	1	1	1	1	1	1
Sig. asintótica	0,155	0,013	0,353	0,008	0,070	0,020	0,013	0,001

<sup>a</sup> Prueba de Kruskal-Wallis.

<sup>b</sup> Variable de agrupación: gripe.

**Tabla 13:** Media, desviación típica y mediana de N°. Visitas por *GR1*, *GR2*, *GR3*, *GR4*, *GR5*, *Vías Altas*, *Vías Bajas* y *Totales* según campaña de gripe.

	<i>GR1</i>	<i>GR2</i>	<i>GR3</i>	<i>GR4</i>	<i>GR5</i>	<i>Vías Bajas</i>	<i>Vías Altas</i>	<i>Totales</i>
<b>SIN Gripe</b>								
Media	1,51	4,00	1,28	1,34	4,93	6,79	6,28	20,68
Desv. Típ.	2,549	3,253	1,461	1,476	1,476	4,915	4,919	13,341
Mediana	0,00	4,00	1,00	1,00	1,00	6,00	5,00	18,00
<b>CON Gripe</b>								
Media	1,48	4,89	1,54	1,82	6,00	7,90	7,82	25,80
Desv. Típ.	1,689	2,829	1,858	1,576	4,531	3,897	5,268	121,47
Mediana	1,00	4,00	1,00	1,00	5,00	8,00	6,00	22,00

Por último, otro fenómeno que es preciso tener en cuenta es la presencia de *material particulado crustal*. Se trata de intrusiones de masas de aire cálido procedentes del Norte de África con elevada proporción de partículas sólidas en suspensión. La presencia de esas masas de aire incrementa los niveles totales de materia particulada en la atmósfera, provocando de nuevo que pueda existir sesgo en el tratamiento de la serie de datos. Para ello, es preciso comprobar si existen variaciones en el comportamiento de los datos en situaciones de presencia o ausencia de intrusión. Las Tablas 14 y 15 muestran los valores del test de Kruskal-Wallis y la media, desviación típica y mediana para la variable clínica según la presencia o ausencia de material particulado crustal, respectivamente.

**Tabla 14:** p-valores del test de Kruskal-Wallis para N°. Visitas por *GR1*, *GR2*, *GR3*, *GR4*, *GR5*, *Vías Altas*, *Vías Bajas* y *Totales* según intrusión.

Estadísticos de prueba <sup>a,b</sup>								
	<i>GR1</i>	<i>GR2</i>	<i>GR3</i>	<i>GR4</i>	<i>GR5</i>	<i>Vías Bajas</i>	<i>Vías Altas</i>	<i>Totales</i>
<b>Chi-cuadrado</b>	4,612	6,011	0,004	3,507	0,346	7,701	1,277	6,611
<b>gl</b>	1	1	1	1	1	1	1	1
<b>Sig. asintótica</b>	0,032	0,014	0,947	0,061	0,557	0,006	0,258	0,10

<sup>a</sup> Prueba de Kruskal-Wallis.

<sup>b</sup> Variable de agrupación: intrusión.

**Tabla 15:** Media, desviación típica y mediana de N°. Visitas por *GR1*, *GR2*, *GR3*, *GR4*, *GR5*, *Vías Altas*, *Vías Bajas* y *Totales* según intrusión.

	<i>GR1</i>	<i>GR2</i>	<i>GR3</i>	<i>GR4</i>	<i>GR5</i>	<i>Vías Bajas</i>	<i>Vías Altas</i>	<i>Totales</i>
<b>SIN Intrusión</b>								
Media	1,59	4,27	1,33	1,47	5,18	7,19	6,65	22,17
Desv. Típ.	2,506	3,182	1,568	1,512	4,306	4,745	5,091	13,433
Mediana	1,00	4,00	1,00	1,00	4,00	7,00	5,00	19,00
<b>CON Intrusión</b>								
Media	0,86	3,23	1,26	1,09	4,60	5,35	5,70	16,74
Desv. Típ.	1,567	3,221	1,274	1,394	3,486	4,725	4,262	11,000
Mediana	0,00	2,00	1,00	1,00	4,00	5,00	5,00	14,00



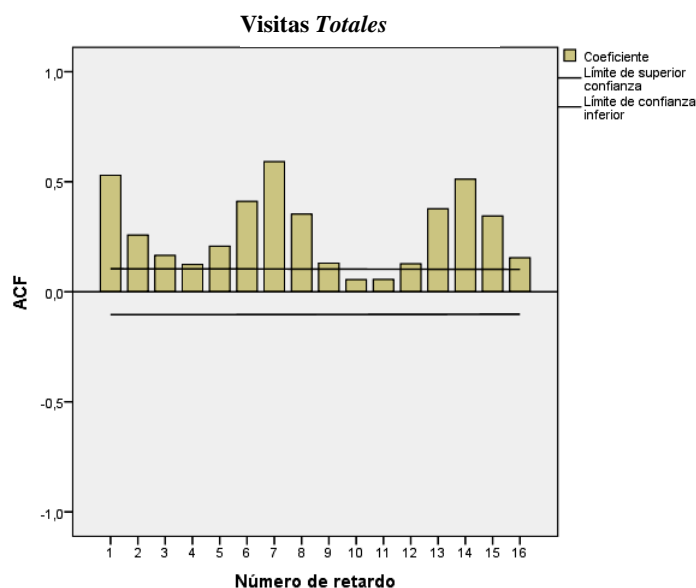
## 4.2. Construcción del Modelo

El análisis multivariante consiste en explicar, mediante un modelo de Regresión de Poisson, la relación estadística existente entre la variable clínica N.º Visitas Diarias a los servicios de urgencias y el resto de variables (meteorológicas, químicas y bióticas), teniendo en cuenta para ello la posible influencia de las variables confusoras. Para ello se adoptará el protocolo sugerido en la Sección 3.2. *Metodología*, siguiendo un enfoque de “general a particular”. Se evaluará la variable clínica N.º Visitas a los Servicios de Urgencias de acuerdo con los siguientes sub-grupos de patologías respiratorias y en el siguiente orden:

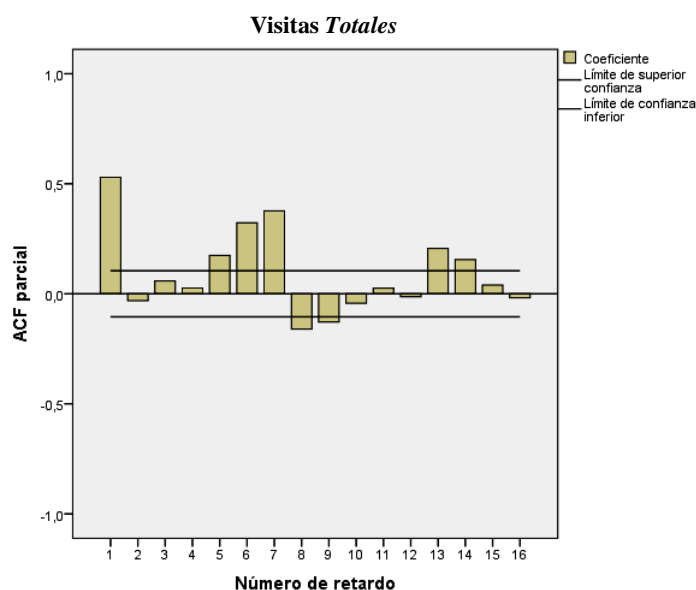
- *Totales*
- *Vías Altas*
- *Vías Bajas*
- *GR1*
- *GR2*
- *GR3*
- *GR4*
- *GR5*

#### 4.2.1. Totales

PASO 1: Se parte del estudio de la estacionalidad de la serie de datos, es decir, la variación periódica y predecible en un período igual o inferior a un año . Para ello se procede a evaluar la función de auto-correlación, que permite establecer si existe regresión de la variable sobre sí misma, es decir, sobre valores que adoptó en períodos anteriores al considerado (retardo), al tiempo que se pueden identificar patrones de repetición dentro de la serie de datos. Las Figuras 17 y 18 muestran representaciones gráficas de la función de auto-correlación y función de auto-correlación parcial, respectivamente, de la variable N°. *Visitas Totales* según el retardo de la serie de datos expresado en días.



**Figura 17:** Función de auto-correlación para la variable N°. *Visitas Totales* vs Retardo de la serie (días).

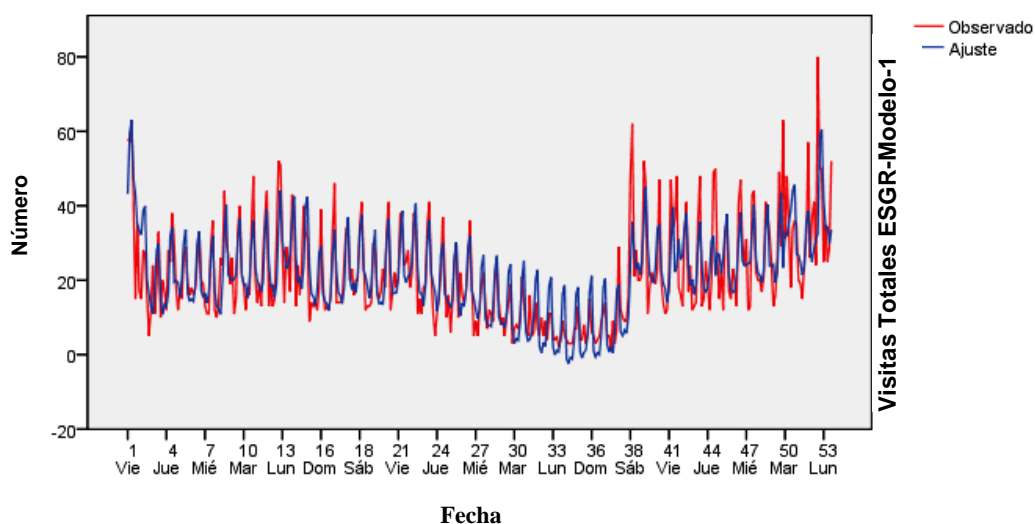


**Figura 18:** Función de auto-correlación parcial para la variable N.º *Visitas Totales* vs Retardo de la serie (días).

Al analizar la Figura 17 se aprecia que la función de auto-correlación presenta valores máximos para los retardos temporales de 1 día, 7 días y 14 días, con una distribución de los datos en forma de “cola” exponencial entre los citados puntos. Esto sugiere claramente una componente estacional semanal, hecho que queda contrastado mediante la representación de la función de auto-correlación parcial de la Figura 18, donde se representan los coeficientes junto con los límites de confianza superior e inferior.

A partir de esta observación, el siguiente paso de interés consiste en comprobar si los datos se ajustan a un modelo ARIMA, Modelo Auto-regresivo Integrado de Media Móvil. El modelo ARIMA permite describir un valor futuro como una función lineal

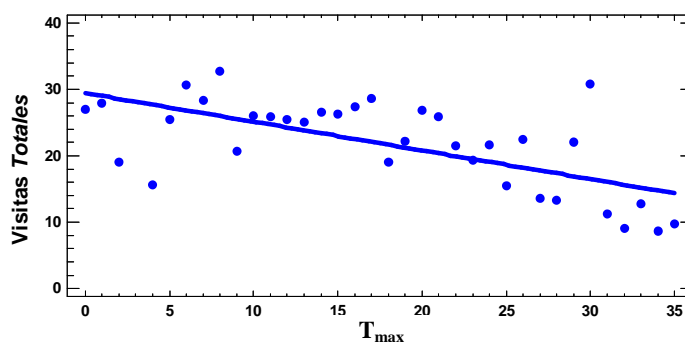
de datos anteriores y errores debidos al azar, pudiendo incluir un componente cíclico o estacional. Dado que se ha observado una periodicidad semanal a partir de la representación gráfica de las funciones de auto-correlación, se decide introducir en el modelo los términos que explican la periodicidad semanal, es decir,  $\sin(k2\pi t/365)$  y  $\cos(k2\pi t/365)$ , donde  $t$  indica el día del año y  $k = 52$  el número de ciclos (Katsouyanni, 1996). Al introducir dichos términos se obtiene el modelo teórico ajustado, el cual se representa gráficamente junto con la serie experimental de datos en la Figura 19 (correlación estacional de 0,606).



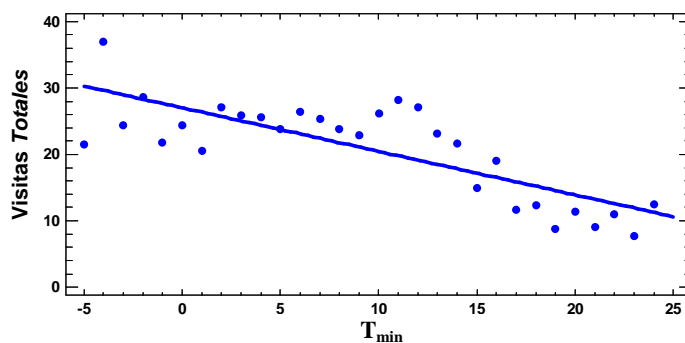
**Figura 19:** Representación gráfica de datos de N.º Visitas *Totales* a partir de datos experimentales (Observado) y datos teóricos según modelo (Ajuste).

Con respecto a la autocorrelación de la serie, se controla añadiendo un término al modelo que refleja el número de días transcurridos desde el primer día de la serie hasta el día en el que se registra el dato en cuestión.

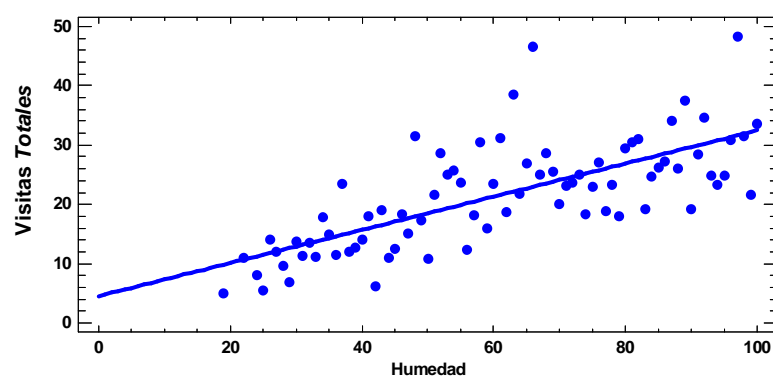
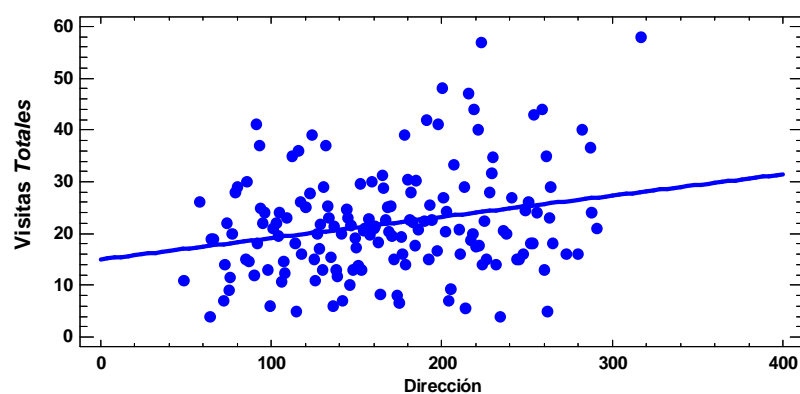
PASO 2: Una vez introducidas en el modelo la estacionalidad y la autocorrelación, se procede a representar gráficamente la variable clínica en función de cada una de las variables meteorológicas, a fin de comprobar si el comportamiento observado se puede explicar según un modelo de regresión polinómica. Algunos resultados se presentan en la Figura 20



(a) Temperatura máxima,  $T_{max}$



(b) Temperatura mínima,  $T_{min}$

(c) *HR*(d) *Dirección del Viento*

**Figura 20:** Representación gráfica del N.º Visitas Totales vs a variables meteorológicas:  
(a)  $T_{max}$ , (b)  $T_{min}$ , (c) *HR*, (d) *Dirección del viento*.

Se comprobó un ajuste mediante término cuadrático para cada una de las variables meteorológicas y en ningún caso resultó significativo ( $T_{max}$ ,  $p = 0,1322$ ;  $T_{min}$ ,  $p = 0,315$ ; *Humedad*,  $p = 0,052$ ; *Dirección del Viento*,  $p = 0,4214$ ). Por tanto, se decide que todas las variables meteorológicas se incorporarán en el modelo según términos de ajuste lineal.

A continuación, se procede a evaluar la influencia de otras variables confusoras, tales como *día de la semana* (agrupada, véase Figura 16) y *gripe* estacional, así como el posible efecto de la introducción de retardos en el conjunto de variables hasta un máximo de 7 días. La Tabla 16 recoge los p-valores significativos, según modelos de Regresión de Poisson, para cada variable tratada teniendo en cuenta que en las variables retardadas se incluyen sólo los retardos significativos. Es decir, en el caso de N°. Visitas *Totales*, aunque se hizo la prueba con retardos de hasta 7 días, únicamente aparecen como significativos los retardos de hasta 3 días en *Velocidad de Viento* y *Dirección del Viento*.

**Tabla 16:** p-valores de cada variable de control y variables meteorológicas para N.º Visitas *Totales*.

		Retardo 1 día	Retardo 2 días	Retardo 3 días
<b>Gripe NO</b>	0,000			
<b>Semestre “Noviembre-Marzo”</b>	0,000			
<i>Laborable</i>	0,000			
<i>Sábado</i>	0,000			
<b>Precipitación NO</b>	0,000			
<b>Precipitación &lt; 2,3 mm</b>	0,000			
<i>T<sub>max</sub></i>	0,818	0,000	0,049	
<i>T<sub>min</sub></i>	0,000	0,001		
<i>HR</i>	0,000	0,001	0,013	0,001
<i>Velocidad de Viento</i>	0,722	0,002		
<i>Dirección de Viento</i>	0,009	0,019	0,004	0,0001

**PASO 3:** En base a los resultados del paso anterior, una vez fijados los retardos significativos, se procede a introducir las variables en un modelo de Regresión de Poisson multivariante, seleccionando las variables estadísticamente significativas. De esta forma se genera el Modelo BASE. La Tabla 17 recoge los p-valores para cada variable tratada según un modelo multivariante. Asimismo, la Tabla 18 muestra información sobre coeficientes y p-valores para aquellas variables significativas que constituyen el Modelo BASE.

**Tabla 17:** p-valores de la prueba de significación en modelo multivariante de variables meteorológicas y de control para N.º Visitas *Totales*.

		Retardo 1 día	Retardo 2 días	Retardo 3 días
<b>Gripe NO</b>	0,079			
<b>Semestre “Noviembre-Marzo”</b>	0,061			
<b><i>Laborable</i></b>	0,000			
<b><i>Sábado</i></b>	0,001			
<b><i>Precipitación NO</i></b>	0,259			
<b><i>Precipitación &lt; 2,3 mm</i></b>	0,162			
<b><i>T<sub>max</sub></i></b>	0,995	0,080	0,0376	
<b><i>T<sub>min</sub></i></b>	0,021	0,738		
<b><i>HR</i></b>	0,667	0,059	0,105	0,396
<b><i>Velocidad de Viento</i></b>	0,096	0,000		
<b><i>Dirección de Viento</i></b>	0,136	0,058	0,314	0,365



**Tabla 18:** Coeficientes y p-valores de variables significativas en el Modelo BASE para N.º Visitas *Totales*.

	Coeficiente	p-valor
Constante	3,293	0,000
Día	0,001	0,000
Seno(semana)	0,059	0,027
Coseno(semana)	- 0,033	0,036
<i>Laborable</i>	- 0,678	0,000
<i>Sábado</i>	- 0,143	0,000
$T_{max}$ (Retardo 1)	- 0,010	0,026
$T_{min}$	- 0,011	0,022
<i>HR</i> (Retardo 1)	0,007	0,000
<i>Velocidad Viento</i> (Retardo 1)	- 0,038	0,004

Algunos autores hacen uso de la *Temperatura Aparente* ( $TA$ ) y *Temperatura Aparente con Viento* ( $TA_v$ ) pero, dado que en el presente estudio se obtenían retardos distintos, se optó por no utilizar estas variables.

**PASO 4:** Sobre el Modelo BASE obtenido en el paso anterior, se introducen, una a una, las variables de contaminación atmosférica, química y biológica, y sus correspondientes retardos hasta un máximo de 7 días. Se realiza prueba para ver qué retardos aparecen como significativos. La Tabla 19 muestra los p-valores para los contaminantes atmosféricos introducidos y los retardos significativos partiendo del Modelo BASE.

**Tabla 19:** p-valores de cada variable de contaminación atmosférica y sus retardos en el Modelo BASE para N.º Visitas *Totales*.

		Retardo 1 día	Retardo 2 días	Retardo 3 días
<i>[SO<sub>2</sub>]</i>	0,006	0,000	0,001	
<i>[CO]</i>	0,006			
<i>[NO]</i>	0,035	0,010		
<i>[NO<sub>2</sub>]</i>	0,000			
<i>[PM<sub>10</sub>]</i>	0,002			
<i>[O<sub>3</sub>]</i>	0,002	0,083	0,069	0,001
<i>[CUPR]</i>	0,092	0,008		
<i>[OLEA]</i>	0,001	0,001		
<i>[PLAN]</i>	0,001	0,040		
<i>[PLAT]</i>	0,030	0,032		
<i>[POAC]</i>	0,000			
<i>[ALT]</i>	0,000	0,000		
<i>[CLADOH]</i>	0,034	0,005	0,001	
<i>[CLADOC]</i>	0,593			

**PASO 5:** Ajuste de un modelo multivariante “por pasos”, partiendo del modelo BASE ajustado en el PASO 3 y las variables de contaminación atmosférica con sus retardos significativos obtenidos en el PASO 4. El resultado será la obtención del Modelo FINAL. La Tabla 20 recoge el valor de Coeficiente del Modelo de Regresión de Poisson, p-valor y el ODD Ratio (OR) (Razón de Productos Cruzados) para el Modelo FINAL.

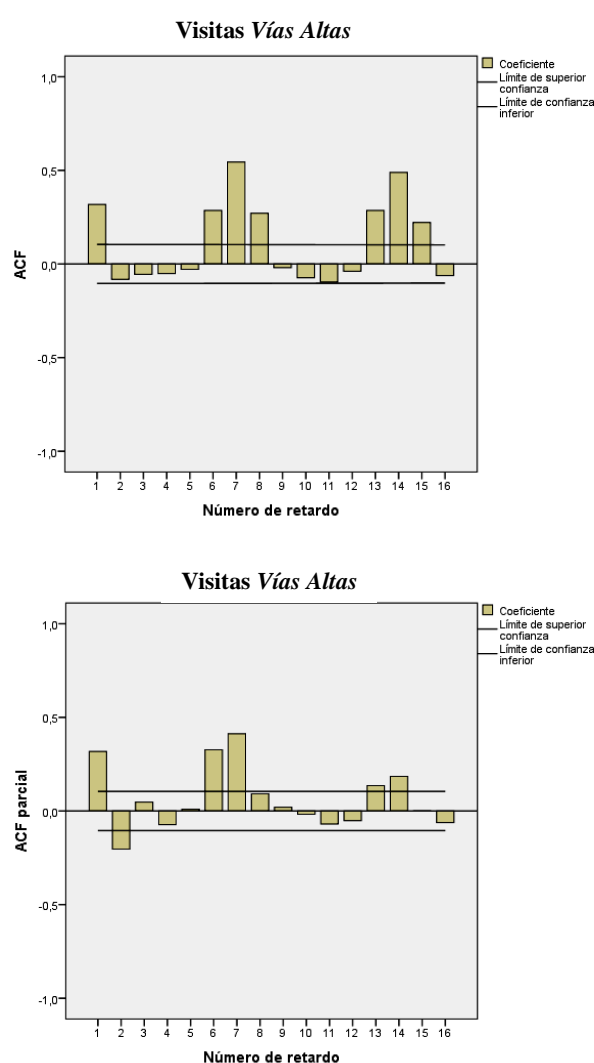
**Tabla 20:** Coeficiente, p-valor y Razón de Productos Cruzados (OR) para las variables en el Modelo FINAL para N.º Visitas *Totales*.

	Coeficiente	p-valor	OR
Constante	3,051	0,000	21,143
Día	0,001	0,000	1,001
Seno(semana)	0,062	0,024	1,064
Coseno(semana)	- 0,028	0,052	0,972
<i>Laborable</i>	- 0,679	0,000	0,507
<i>Sábado</i>	- 0,142	0,000	0,867
$T_{max}$ (Retardo 1)	- 0,015	0,001	0,985
$T_{min}$	- 0,016	0,002	0,984
<i>HR</i> (Retardo 1)	0,009	0,000	1,009
<i>Velocidad Viento</i> (Retardo 1)	- 0,088	0,000	0,915
$[O_3]$ (Retardo 1)	0,004	0,000	1,004
$[SO_2]$ (Retardo 1)	0,035	0,000	1,035
$[CUPR]$	0,001	0,009	1,001
$[CUPR]$ (Retardo 1)	0,001	0,000	1,001
$[PLAN]$	0,007	0,007	1,007
$[PLAN]$ (Retardo 1)	0,007	0,005	1,007

Como se puede apreciar a partir de lo anterior, para el caso de Visitas *Totales* se ha llevado a cabo una exposición detallada de todo el análisis cuantitativo, del Paso 1 al Paso 5, sin obviar ninguna etapa del tratamiento estadístico. Se han presentado todos los resultados en las diferentes tablas y gráficos, con idea de ilustrar el método de análisis de datos en su totalidad. Para los siguientes subgrupos de la variable clínica, *Vías Altas*, *Vías Bajas*, *GR1*, *GR2*, *GR3*, *GR4* e *GR5*, con el fin de no alargar en demasía la exposición, se omitirán algunos pasos intermedios y se presentará únicamente aquella información que resulte relevante para el estudio.

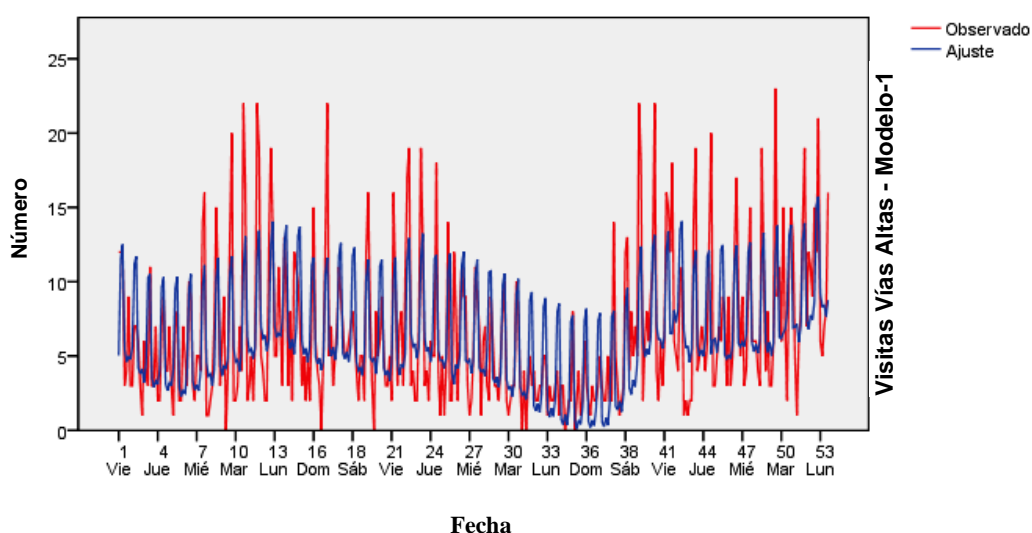
### 4.2.2. Vías Altas

En lo referente a estacionalidad de la serie de datos, la Figura 21 muestra la función de auto-correlación y auto-correlación parcial de la variable N.º Visitas por *Vías Altas* según el retardo de la serie expresado en días.



**Figura 21:** Función de auto-correlación y auto-correlación parcial para la variable N.º Visitas por *Vías Altas* vs Retardo de la serie (días).

Teniendo en cuenta la componente estacional semanal observada, se procede a evaluar el ajuste de los datos a un modelo ARIMA, aplicando las mismas consideraciones que en el apartado anterior de *Visitas Totales*. El modelo ajustado se obtiene de nuevo introduciendo los términos que explican la periodicidad semanal y se puede representar de forma análoga junto con los datos experimentales observados como se muestra en la Figura 22 (correlación estacional de 0,680).



**Figura 22:** Representación gráfica de datos de N.º Visitas por *Vías Altas* a partir de datos experimentales (Observado) y datos teóricos según modelo (Ajuste).

De acuerdo con lo expuesto para el caso anterior *Visitas Totales*, se comprueba de nuevo un ajuste mediante término cuadrático para cada una de las variables meteorológicas y en ningún caso resulta significativo ( $T_{max}$ ,  $p = 0,1595$ ;  $T_{min}$ ,  $p = 0,5686$ ;  $HR$ ,  $p = 0,2567$ ; *Dirección del Viento*,  $p = 0,6263$ ). Por tanto, se decide que

todas las variables meteorológicas se incorporarán en el modelo según términos de ajuste lineal.

Siguiendo un planteamiento análogo, se procede a evaluar la influencia de otras variables confusoras, tales como *día de la semana* y *gripe* estacional, así como el posible efecto de la introducción de retardos en el conjunto de variables hasta un máximo de 7 días. La Tabla 21 recoge los p-valores para cada variable tratada, teniendo en cuenta que en las variables retardadas se incluyen los retardos significativos.

**Tabla 21:** p-valores de cada una de las variables de control y variables meteorológicas (con sus retardos) para N.º Visitas por *Vías Altas*.

		Retardo 1 día	Retardo 2 días	Retardo 3 días	Retardo 4 días
Gripe NO	0,054				
Semestre “Noviembre-Marzo”	0,000				
Laborable	0,000				
Sábado	0,133				
Precipitación NO	0,019				
Precipitación < 2,3 mm	0,105				
$T_{max}$	0,897	0,005			
$T_{min}$	0,400	0,395	0,048	0,013	0,000
HR	0,105	0,000			
Velocidad de Viento	0,320				
Dirección de Viento	0,087	0,074			

A continuación, la Tabla 22 presenta información sobre los coeficientes y p-valores para aquellas variables significativas del Modelo BASE.

**Tabla 22:** Coeficientes y p-valores de variables significativas en el Modelo BASE para N.º Visitas por *Vías Altas*.

	Coeficiente	p-valor
Constante	2,068	0,000
Día	0,001	0,000
Seno(semána)	0,076	0,020
Coseno(semána)	- 0,003	0,569
<i>Laborable</i>	- 0,903	0,000
<i>Sábado</i>	- 0,620	0,342
<i>Precipitación NO</i>	0,023	0,709
<i>Precipitación &lt; 2,3 mm</i>	0,175	0,012
$T_{min}$ (Retardo 4)	- 0,017	0,000
<i>HR</i> (Retardo 1)	0,004	0,001

Algunos autores hacen uso de la *Temperatura Aparente (TA)* y *Temperatura Aparente con Viento (TA<sub>v</sub>)* pero, dado que en el presente estudio se obtenían retardos distintos, se optó por no utilizar estas variables.



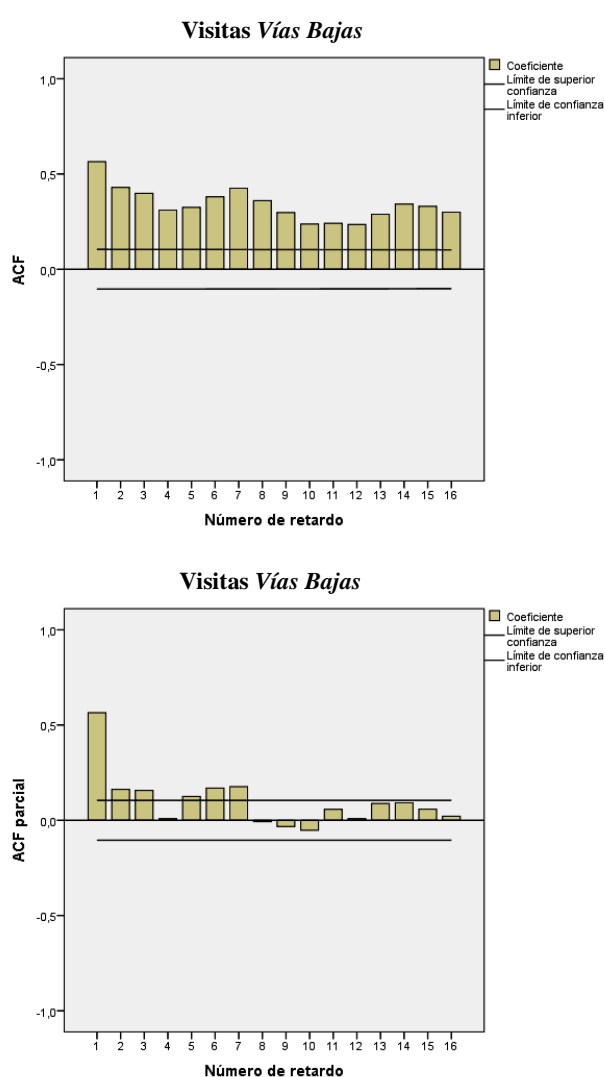
Finalmente, de acuerdo con lo expuesto para el caso anterior de Visitas *Totales*, la Tabla 23 recoge el valor de Coeficiente, p-valor y la Razón de Productos Cruzados (OR) para el Modelo Final.

**Tabla 23:** Coeficiente, p-valor y Razón de Productos Cruzados (OR) para las variables en el Modelo FINAL para N.º Visitas por *Vías Altas*.

	Coeficiente	p-valor	OR
Constante	2,053	0,000	7,791
Día	0,001	0,000	1,001
Seno(semána)	0,085	0,040	1,089
Coseno(semána)	- 0,002	0,959	0,998
<i>Laborable</i>	- 0,937	0,000	0,392
<i>Sábado</i>	- 0,059	0,380	0,943
<i>Precipitación NO</i>	- 0,003	0,963	0,997
<i>Precipitación &lt; 2,3 mm</i>	0,152	0,032	1,164
$T_{min}$ (Retardo 4)	- 0,024	0,000	0,976
<i>HR</i> (Retardo 1)	0,005	0,000	1,005
<i>[NO]</i>	0,002	0,108	1,002
<i>[NO]</i> (Retardo 1)	0,003	0,024	1,003
<i>[SO<sub>2</sub>]</i> (Retardo 2)	0,019	0,058	1,019
<i>[CUPR]</i>	0,002	0,002	1,002
<i>[POAC]</i> (Retardo 2)	0,003	0,000	1,003

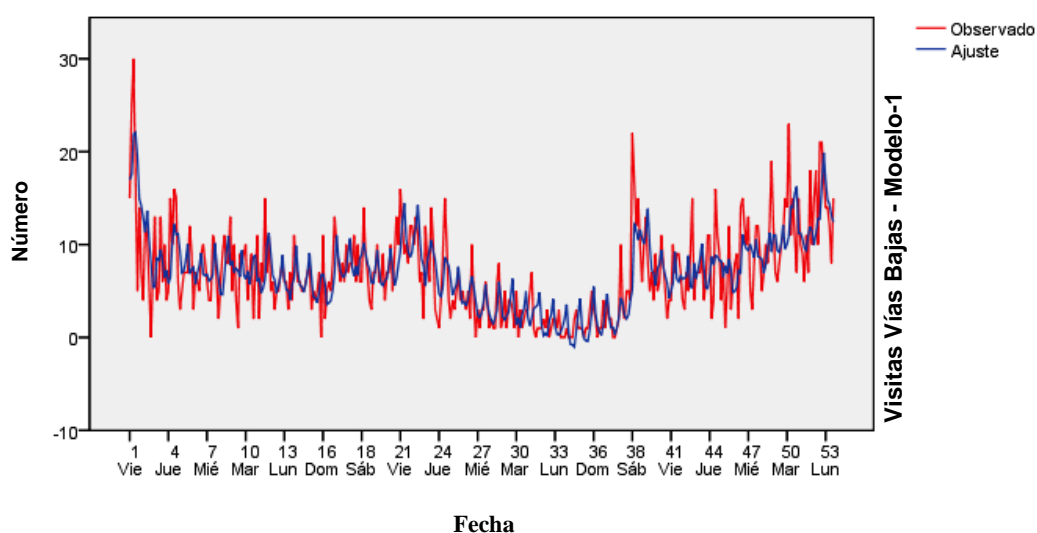
### 4.2.3. Vías Bajas

En lo que respecta a estacionalidad de la serie de datos, la Figura 23 muestra la función de auto-correlación y auto-correlación parcial de la variable N.º Visitas por *Vías Bajas* según el retardo de la serie expresado en días.



**Figura 23:** Función de auto-correlación y auto-correlación parcial para la variable N.º Visitas por *Vías Bajas* vs Retardo de la serie (días).

Teniendo en cuenta la componente estacional semanal observada, se procede a evaluar el ajuste de los datos a un modelo ARIMA, aplicando las mismas consideraciones anteriores. El modelo ajustado se obtiene de nuevo introduciendo los términos que explican la periodicidad semanal y se puede representar de forma análoga junto con los datos experimentales observados como se muestra en la Figura 24 (correlación estacional de 0,656).



**Figura 24:** Representación gráfica de datos de N.º Visitas por *Vías Bajas* a partir de datos experimentales (Observado) y datos teóricos según modelo (Ajuste).

Siguiendo con un planteamiento similar, se comprobó un ajuste mediante término cuadrático para cada una de las variables meteorológicas y en ningún caso resultó significativo ( $T_{max}$ ,  $p = 0,1664$ ;  $T_{min}$ ,  $p = 0,4474$ ;  $HR$ ,  $p = 0,2746$ ; *Dirección del Viento*,  $p = 0,2663$ ). Por tanto, se decide que todas las variables meteorológicas se incorporarán en el modelo según términos de ajuste lineal.

De forma análoga, se procede a evaluar la influencia de otras variables confusoras, tales como *día de la semana* y *gripe* estacional, así como el posible efecto de la introducción de retardos en el conjunto de variables hasta un máximo de 7 días. La Tabla 24 recoge los p-valores para cada variable tratada, teniendo en cuenta que en las variables retardadas se incluyen los retardos significativos.

**Tabla 24:** p-valores de cada una de las variables de control y variables meteorológicas (con sus retardos) para N.º Visitas por *Vías Bajas*.

		Retardo 1 día	Retardo 2 días	Retardo 3 días	Retardo 4 días	Retardo 5 días	Retardo 6 días
<b>Gripe NO</b>	0,044						
<b>Semestre “Noviembre-Marzo”</b>	0,000						
<b><i>Laborable</i></b>	0,000						
<b><i>Sábado</i></b>	0,001						
<b><i>Precipitación NO</i></b>	0,000						
<b><i>Precipit. &lt; 2,3 mm</i></b>	0,000						
<b><i>T<sub>max</sub></i></b>	0,963	0,067					
<b><i>T<sub>min</sub></i></b>	0,415	0,831	0,009				
<b><i>HR</i></b>	0,041	0,045	0,608	0,985	0,004	0,038	0,000
<b><i>Velocidad de Viento</i></b>	0,010	0,000	0,046	0,011			
<b><i>Dirección de Viento</i></b>	0,709	0,014					

A continuación, la Tabla 25 presenta información sobre los coeficientes y p-valores para aquellas variables significativas del Modelo BASE.

**Tabla 25:** Coeficientes y p-valores de variables significativas en el Modelo BASE para N.º Vistas por Vías Bajas.

	Coeficiente	p-Valor
Constante	2,111	0,000
Día	0,001	0,000
Seno(semana)	0,099	0,026
Coseno(semana)	- 0,085	0,007
<i>Laborable</i>	- 0,275	0,000
<i>Sábado</i>	- 0,245	0,001
$T_{max}$ (Retardo 1)	- 0,010	0,019
$T_{min}$ (Retardo 4)	- 0,025	0,000
<i>HR</i> (Retardo 2)	0,007	0,000
<i>Velocidad de Viento</i> (Retardo 1)	- 0,081	0,001

Algunos autores hacen uso de la *Temperatura Aparente (TA)* y *Temperatura Aparente con Viento (TA<sub>v</sub>)* pero, dado que en el presente estudio se obtenían retardos distintos, se optó por no utilizar estas variables.

Finalmente, de acuerdo con lo expuesto anteriormente, la Tabla 26 recoge el valor de Coeficiente, p-valor y la Razón de Productos Cruzados (OR) para el Modelo Final.

**Tabla 26:** Coeficiente, p-valor y Razón de Productos Cruzados (OR) para las variables en el Modelo FINAL para N.º Visitas por *Vías Bajas*.

	Coeficiente	p-valor	OR
<b>Constante</b>	2,259	0,000	9,576
<b>Día</b>	0,001	0,000	1,001
<b>Seno(semana)</b>	0,100	0,000	1,105
<b>Coseno(semana)</b>	- 0,085	0,029	0,919
<b>Laborable</b>	- 0,266	0,000	0,766
<b>Sábado</b>	- 2,260	0,303	0,104
<b><math>T_{max}</math> (Retardo 1)</b>	- 0,016	0,001	0,984
<b><math>T_{min}</math> (Retardo 4)</b>	- 0,030	0,000	0,970
<b>HR (Retardo 2)</b>	0,008	0,000	1,008
<b>Velocidad de Viento (Retardo 1)</b>	- 0,100	0,000	0,905
<b>[CO]</b>	0,200	0,082	1,221
<b>[PLAN] (Retardo 2)</b>	0,013	0,002	1,013
<b>[POAC] (Retardo 1)</b>	0,003	0,002	1,003

4.2.4. GR1

De acuerdo con lo expuesto, tras ajustar la estacionalidad y autorregresión, se procede a evaluar la influencia de las variables confusoras, tales como *día de la semana* y *gripe* estacional, así como el posible efecto de la introducción de retardos en el conjunto de variables hasta un máximo de 7 días. La Tabla 27 recoge los p-valores para cada variable tratada, teniendo en cuenta que en las variables retardadas se incluyen los retardos significativos.

**Tabla 27:** p-valores de cada una de las variables de control y variables meteorológicas (con sus retardos) para N.º Visitas por *GRI*.

		Retardo 1 día	Retardo 2 días	Retardo 3 días
Gripe NO	0,201			
Semestre “Noviembre-Marzo”	0,000			
<i>Laborable</i>	0,001			
<i>Sábado</i>	0,022			
Precipitación NO	0,000			
Precipitación < 2,3 mm	0,091			
$T_{max}$	0,010	0,925	0,000	
$T_{min}$	0,000	0,020		
<i>HR</i>	0,000	0,498	0,052	0,000
<i>Velocidad de Viento</i>	0,002	0,006		
<i>Dirección de Viento</i>	0,751	0,028		

A continuación, la Tabla 28 presenta información sobre los coeficientes y p-valores para aquellas variables significativas del Modelo BASE.

**Tabla 28:** Coeficientes y p-valores de variables significativas en el Modelo BASE para N.º Visitas por *GRI*.

	Coeficiente	p-valor
Constante	2,102	0,000
Día	0,001	0,000
Seno(semana)	0,108	0,017
Coseno(semana)	- 0,091	0,004
<i>Laborable</i>	- 0,263	0,000
<i>Sábado</i>	- 0,227	0,001
$T_{max}$	- 0,009	0,055
$T_{min}$ (Retardo 4)	- 0,017	0,009
$T_{min}$ (Retardo 5)	- 0,012	0,052
<i>HR</i> (Retardo 2)	0,007	0,000
<i>Velocidad de Viento</i> (Retardo 1)	- 0,070	0,003

Algunos autores hacen uso de la *Temperatura Aparente* ( $TA$ ) y *Temperatura Aparente con Viento* ( $TA_v$ ) pero, dado que en el presente estudio se obtenían retardos distintos, se optó por no utilizar estas variables.



Finalmente, de acuerdo con lo expuesto anteriormente, la Tabla 29 recoge el valor de Coeficiente, p-valor y la Razón de Productos Cruzados (OR) para el Modelo Final.

**Tabla 29:** Coeficiente, p-valor y Razón de Productos Cruzados (OR) para las variables en el Modelo FINAL para N.º Visitas por *GRI*.

	Coeficiente	p-valor	OR
Constante	2,323	0,000	10,202
Día	0,001	0,000	1,001
Seno(semana)	0,092	0,045	1,096
Coseno(semana)	- 0,098	0,002	0,906
<i>Laborable</i>	- 0,277	0,000	0,758
<i>Sábado</i>	- 0,212	0,004	0,809
$T_{max}$ (Retardo 1)	- 0,014	0,003	0,986
$T_{min}$ (Retardo 4)	- 0,024	0,000	0,989
<i>HR</i> (Retardo 2)	0,008	0,001	1,004
<i>Velocidad de Viento</i> (Retardo 1)	- 0,095	0,001	0,952
<i>[CO]</i>	0,003	0,000	1,004
<i>[POAC]</i> (Retardo 1)	0,003	0,010	1,003
<i>[PLAN]</i> (Retardo 3)	0,239	0,064	1,002

#### 4.2.5. GR2

Se procede a evaluar la influencia de las variables confusoras, tales como *día de la semana* y *gripe estacional*, así como el posible efecto de la introducción de retardos en el conjunto de variables hasta un máximo de 7 días, tras ajustar la estacionalidad y autorregresión. La Tabla 30 recoge los p-valores para cada variable tratada, teniendo en cuenta que en las variables retardadas se incluyen los retardos significativos.

**Tabla 30:** p-valores de cada una de las variables de control y variables meteorológicas (con sus retardos) para N.º Visitas por GR2.

		Retardo 1 día	Retardo 2 días	Retardo 3 días	Retardo 4 días
<b>Gripe NO</b>	0,335				
<b>Semestre “Noviembre-Marzo”</b>	0,000				
<b><i>Laborable</i></b>	0,082				
<b><i>Sábado</i></b>	0,025				
<b><i>Precipitación NO</i></b>	0,000				
<b><i>Precipitación &lt; 2,3 mm</i></b>	0,001				
<b><i>T<sub>max</sub></i></b>	0,779	0,010	0,000		
<b><i>T<sub>min</sub></i></b>	0,928	0,860	0,974	0,591	0,000
<b><i>HR</i></b>	0,528	0,039	0,015		
<b><i>Velocidad de Viento</i></b>	0,340				
<b><i>Dirección de Viento</i></b>	0,583	0,020			

A continuación, la Tabla 31 presenta información sobre los coeficientes y p-valores para aquellas variables significativas del Modelo BASE.

**Tabla 31:** Coeficientes y p-valores de variables significativas en el Modelo BASE para N.º Visitas por GR2.

	Coeficiente	p-valor
Constante	1,162	0,000
Día	0,001	0,000
Seno(semána)	0,247	0,000
Coseno(semána)	- 0,160	0,000
<i>Laborable</i>	- 0,120	0,179
<i>Sábado</i>	- 0,186	0,045
$T_{min}$ (Retardo 4)	- 0,030	0,000
<i>HR</i> (Retardo 2)	0,006	0,000

Algunos autores hacen uso de la *Temperatura Aparente (TA)* y *Temperatura Aparente con Viento (TA<sub>v</sub>)* pero, dado que en el presente estudio se obtenían retardos distintos, se optó por no utilizar estas variables.

Finalmente, de acuerdo con lo expuesto anteriormente, la Tabla 32 recoge el valor de Coeficiente, p-valor y la Razón de Productos Cruzados (OR) para el Modelo Final.

**Tabla 32:** Coeficiente, p-valor y Razón de Productos Cruzados (OR) para las variables en el Modelo FINAL para N.º Visitas por GR2.

	Coeficiente	p-valor	OR
Constante	1,084	0,000	3,266
Día	0,002	0,000	1,001
Seno(semana)	0,240	0,000	1,272
Coseno(semana)	- 0,143	0,001	0,866
Laborable	- 0,169	0,036	0,844
Sábado	- 0,168	0,066	0,845
$T_{min}$ (Retardo 4)	- 0,041	0,000	0,959
HR (Retardo 2)	0,008	0,000	1,008
[PLAN] (Retardo 1)	0,010	0,031	1,001
[POAC] (Retardo 1)	0,003	0,010	1,004

#### 4.2.6. GR3

De forma similar, tras ajustar la estacionalidad y autorregresión, se procede a evaluar la influencia de las variables confusoras, tales como *día de la semana* y *gripe estacional*, así como el posible efecto de la introducción de retardos en el conjunto de variables hasta un máximo de 7 días. La Tabla 33 recoge los p-valores para cada variable tratada, teniendo en cuenta que en las variables retardadas se incluyen los retardos significativos.

**Tabla 33:** p-valores de cada una de las variables de control y variables meteorológicas (con sus retardos) para N.º Visitas por GR3.

		Retardo 1 día
Gripe NO	0,121	
Semestre “Noviembre-Marzo”	0,505	
Laborable	0,000	
Sábado	0,145	
Precipitación NO	0,038	
Precipitación < 2,3 mm	0,008	
$T_{max}$	0,013	0,001
$T_{min}$	0,359	
HR	0,337	0,011
Velocidad de Viento	0,052	
Dirección de Viento	0,034	

A continuación, la Tabla 34 presenta información sobre los coeficientes y p-valores para aquellas variables significativas del Modelo BASE.

**Tabla 34:** Coeficientes y p-valores de variables significativas en el Modelo BASE para N.º Visitas por GR3.

	Coeficiente	p-valor
Constante	- 0,057	0,879
Día	0,001	0,206
Seno(semána)	- 0,340	0,001
Coseno(semána)	0,136	0,071
<i>Laborable</i>	- 0,790	0,000
<i>Sábado</i>	- 0,226	0,178
$T_{max}$ (Retardo 1)	- 0,039	0,020
<i>HR</i> (Retardo 1)	0,007	0,025
<i>Velocidad de Viento</i> (Retardo 1)	0,119	0,018

Algunos autores hacen uso de la *Temperatura Aparente* ( $TA$ ) y *Temperatura Aparente con Viento* ( $TA_v$ ) pero, dado que en el presente estudio se obtenían retardos distintos, se optó por no utilizar estas variables.

Finalmente, de acuerdo con lo expuesto anteriormente, la Tabla 35 recoge el valor de Coeficiente, p-valor y la Razón de Productos Cruzados (OR) para el Modelo Final.

**Tabla 35:** Coeficiente, p-valor y Razón de Productos Cruzados (OR) para las variables en el Modelo FINAL para N.º Visitas por GR3.

	Coeficiente	p-valor	OR
Constante	- 0,403	0,322	0,666
Día	0,002	0,000	1,002
Seno(semana)	- 0,372	0,000	0,689
Coseno(semana)	0,115	0,137	1,121
<i>Laborable</i>	- 0,692	0,000	0,666
<i>Sábado</i>	- 0,209	0,227	0,499
$T_{max}$ (Retardo 1)	- 0,025	0,005	0,975
<i>HR</i> (Retardo 1)	0,007	0,029	1,001
<i>Velocidad de Viento</i> (Retardo 1)	- 0,054	0,042	0,948
$[SO_2]$	0,055	0,014	1,056
$[O_3]$	0,004	0,000	1,014
$[POAC]$ (Retardo 1)	0,003	0,059	1,003
$[OLEA]$ (Retardo 5)	0,004	0,001	1,004

#### 4.2.7. GR4

Una vez más, se procede a evaluar la influencia de las variables confusoras, tales como *día de la semana* y *gripe* estacional, así como el posible efecto de la introducción de retardos en el conjunto de variables hasta un máximo de 7 días, tras ajustar la estacionalidad y autorregresión. La Tabla 36 recoge los p-valores para cada variable tratada, teniendo en cuenta que en las variables retardadas se incluyen los retardos significativos.

**Tabla 36:** p-valores de cada una de las variables de control y variables meteorológicas (con sus retardos) para N.º Visitas por *GR4*.

		Retardo 1 día	Retardo 2 días
<b>Gripe NO</b>	0,207		
<b>Semestre “Noviembre-Marzo”</b>	0,000		
<i>Laborable</i>	0,000		
<i>Sábado</i>	0,347		
<i>Precipitación NO</i>	0,133		
<i>Precipitación &lt; 2,3 mm</i>	0,063		
<i>T<sub>max</sub></i>	0,588	0,074	
<i>T<sub>min</sub></i>	0,755	0,680	0,004
<i>HR</i>	0,123	0,006	
<i>Velocidad de Viento</i>	0,666	0,756	0,045
<i>Dirección de Viento</i>	0,049	0,090	



A continuación, la Tabla 37 presenta información sobre los coeficientes y p-valores para aquellas variables significativas del Modelo BASE.

**Tabla 37:** Coeficientes y p-valores de variables significativas en el Modelo BASE para N.º Visitas por *GR4*.

	Coeficiente	p-valor
Constante	0,341	0,280
Día	0,001	0,008
Seno(semána)	0,116	0,275
Coseno(semána)	0,059	0,044
<i>Laborable</i>	- 0,793	0,000
<i>Sábado</i>	- 0,133	0,345
$T_{min}$ (Retardo 2)	- 0,035	0,000
<i>HR</i> (Retardo 1)	0,007	0,005
<i>Velocidad de Viento</i> (Retardo 2)	- 0,102	0,051
<i>Dirección del Viento</i> (Retardo 1)	0,002	0,037

Algunos autores hacen uso de la *Temperatura Aparente (TA)* y *Temperatura Aparente con Viento (TA<sub>v</sub>)* pero, dado que en el presente estudio se obtenían retardos distintos, se optó por no utilizar estas variables.

Finalmente, de acuerdo con lo expuesto anteriormente, la Tabla 38 recoge el valor de Coeficiente, p-valor y la Razón de Productos Cruzados (OR) para el Modelo Final.

**Tabla 38:** Coeficiente, p-valor y Razón de Productos Cruzados (OR) para las variables en el Modelo FINAL para N.º Visitas por *GR4*.

	Coeficiente	p-valor	OR
Constante	0,208	0,280	1,232
Día	0,001	0,002	1,001
Seno(semana)	0,110	0,0297	1,116
Coseno(semana)	0,052	0,052	1,053
<i>Laborable</i>	- 0,814	0,000	0,443
<i>Sábado</i>	- 0,133	0,344	0,875
$T_{min}$ (Retardo 2)	- 0,032	0,000	0,986
<i>HR</i> (Retardo 1)	0,008	0,003	1,008
<i>Velocidad de Viento</i> (Retardo 2)	- 0,086	0,041	0,918
<i>Dirección del Viento</i> (Retardo 1)	0,002	0,055	1,002
<i>[CUPR]</i>	0,002	0,024	1,002

4.2.8. GR5

Por último, de manera similar al resto de grupos, tras ajustar la estacionalidad y autorregresión, se procede a evaluar la influencia de las variables confusoras, tales como *día de la semana* y *gripe* estacional, así como el posible efecto de la introducción de retardos en el conjunto de variables hasta un máximo de 7 días. La Tabla 39 recoge los p-valores para cada variable tratada, teniendo en cuenta que en las variables retardadas se incluyen los retardos significativos.

**Tabla 39:** p-valores de cada una de las variables de control y variables meteorológicas (con sus retardos)l para N.º Visitas por GR5.

		Retardo 1 día	Retardo 2 días	Retardo 3 días	Retardo 4 días
<b>Gripe NO</b>	0,133				
<b>Semestre “Noviembre-Marzo”</b>	0,000				
<b><i>Laborable</i></b>	0,000				
<b><i>Sábado</i></b>	0,231				
<b><i>Precipitación NO</i></b>	0,063				
<b><i>Precipitación &lt; 2,3 mm</i></b>	0,415				
<b><i>T<sub>max</sub></i></b>	0,284	0,004			
<b><i>T<sub>min</sub></i></b>	0,263	0,374	0,046	0,007	0,002
<b><i>HR</i></b>	0,298	0,013			
<b><i>Velocidad de Viento</i></b>	0,195				
<b><i>Dirección de Viento</i></b>	0,373	0,567	0,001		

A continuación, la Tabla 40 presenta información sobre los coeficientes y p-valores para aquellas variables significativas del Modelo BASE.

**Tabla 40:** Coeficientes y p-valores de variables significativas en el Modelo BASE para N.º Visitas por GR5.

	Coeficiente	p-valor
Constante	1,873	0,000
Día	0,001	0,001
Seno(semana)	0,065	0,055
Coseno(semana)	- 0,011	0,787
<i>Laborable</i>	- 0,950	0,000
<i>Sábado</i>	- 0,080	0,268
$T_{min}$ (Retardo 4)	- 0,010	0,015
<i>HR</i> (Retardo 1)	0,004	0,001

Algunos autores hacen uso de la *Temperatura Aparente (TA)* y *Temperatura Aparente con Viento (TA<sub>v</sub>)* pero, dado que en el presente estudio se obtenían retardos distintos, se optó por no utilizar estas variables.

Finalmente, de acuerdo con lo expuesto anteriormente, la Tabla 41 recoge el valor de Coeficiente, p-valor y la Razón de Productos Cruzados (OR) para el Modelo Final.

**Tabla 41:** Coeficiente, p-valor y Razón de Productos Cruzados (OR) para las variables en el Modelo FINAL para N.º Visitas por GR5.

	Coeficiente	p-valor	OR
Constante	1,646	0,000	5,189
Día	0,001	0,000	1,001
Seno(semana)	0,069	0,033	1,071
Coseno(semana)	- 0,019	0,653	0,981
<i>Laborable</i>	- 0,976	0,000	0,377
<i>Sábado</i>	- 0,070	0,350	0,933
$T_{min}$ (Retardo 4)	- 0,022	0,000	0,978
<i>HR</i> (Retardo 1)	0,005	0,000	1,005
$[SO_2]$ (Retardo 1)	0,023	0,061	1,023
$[NO]$	0,003	0,012	1,003
$[NO]$ (Retardo 1)	0,005	0,000	1,005
$[CUPR]$	0,001	0,011	1,001
$[POAC]$	0,004	0,018	1,004
$[POAC]$ (Retardo 1)	0,006	0,011	1,006
$[POAC]$ (Retardo 2)	0,007	0,000	1,007

Las Tablas 20, 23, 26, 29, 32, 35, 38 y 41 recogen los coeficientes, p-valores y la Razón de Productos Cruzados OR para el N°. Visitas *Totales*, *Vías Altas*, *Vías Bajas*, *GR1*, *GR2*, *GR3*, *GR4* y *GR5*, respectivamente, según el Modelo FINAL utilizado para la predicción de sucesos.

El p-valor indica el nivel de significación estadística ( $p < 0,05$ ), mientras que el coeficiente indica el valor que acompaña a cada una de las variables para la expresión de la media ( $\lambda$ ) y OR expresa la Razón de Productos Cruzados entre dos sucesos que estima la Variación de Riesgo (véase página 103). Un valor negativo del coeficiente indica una relación inversa entre el N°. Visitas y la variable de comparación, lo cual se traduce en un valor de  $OR < 1$ , es decir, una menor variación de riesgo de que el suceso ocurra. Como se ha comentado, OR expresa el valor de cambio en el recuento de la variable N°. Visitas debido a un incremento unitario de la variable estudiada (si ésta es cualitativa, al pasar de una categoría a otra).

A continuación, se presenta un conjunto de tablas en las que se muestra la Razón de Productos Cruzados OR de la variable N.º Visitas por las causas analizadas en función del día de la semana, parámetros meteorológicos, contaminantes químicos y contaminantes bióticos.

La Tabla 42 recoge la variación de riesgo para cada subgrupo de la variable clínica según día de la semana así como los valores de OR.

**Tabla 42:** Variación de Riesgo de la variable N°. Visitas por *GR1*, *GR2*, *GR3*, *GR4*, *GR5*, *Vías Altas*, *Vías Bajas* y *Totales* según día de la semana (*laborable*, *sábado*) con respecto a *domingo-festivo*. ( $p < 0,05$ ). Entre paréntesis se expresa el valor de OR.

	<i>GR1</i>	<i>GR2</i>	<i>GR3</i>	<i>GR4</i>	<i>GR5</i>	<i>Vías Bajas</i>	<i>Vías Altas</i>	<i>Totales</i>
<i>Laborable</i>	-24,2 % (0,758)	-15,6 % (0,844)	-33,4 % (0,666)	-55,7 % (0,443)	-62,3 % (0,377)	-23,4 (0,766)	-60,8 % (0,392)	-49,3 % (0,507)
<i>Sábado</i>	-19,1 % (0,809)	-15,5 % (0,845)	-50,1 % (0,499)	-12,5 % (0,875)	-6,7 % (0,933)	89,6% (0,104)	-5,7 % (0,943)	-13,3 % (0,867)

La Tabla 43 recoge la variación de riesgo y el valor de OR para cada subgrupo de la variable clínica según las diferentes variables meteorológicas ( $T_{max}$ ,  $T_{min}$ , *HR*,  $V_{viento}$ ) obtenidos en el Modelo FINAL. La Variación de Riesgo (%) corresponde a incrementos de 1°C en  $T_{max}$  y  $T_{min}$ , 10 % en *HR* y 1 m/s en  $V_{viento}$ .

**Tabla 43:** Variación de Riesgo en N°. Visitas por *GR1*, *GR2*, *GR3*, *GR4*, *GR5*, *Vías Altas*, *Vías Bajas* y *Totales* para incrementos de 1 °C en  $T_{max}$ ,  $T_{min}$ , 10 % en *HR* y 1 m/s en  $V_{viento}$ . ( $p < 0,05$ ). Entre paréntesis se expresa el valor de OR.  
El valor en color rojo corresponde al Retardo (días)

	<i>GR1</i>	<i>GR2</i>	<i>GR3</i>	<i>GR4</i>	<i>GR5</i>	<i>Vías Bajas</i>	<i>Vías Altas</i>	<i>Totales</i>
$T_{max}$	-1,4 % (0,986) <b>1</b>	--	-2,5 % (0,975) <b>1</b>	--	--	-1,6 % (0,984) <b>1</b>	--	-1,5 % (0,985) <b>1</b>
$T_{min}$	-1,1 % (0,989) <b>4</b>	-4,1 % (0,959) <b>4</b>	--	-1,4 % (0,986) <b>2</b>	-2,2 % (0,978) <b>4</b>	-3,0 % (0,970) <b>4</b>	-2,4 % (0,976) <b>4</b>	-1,6 % (0,984) <b>1</b>
<i>HR</i>	4,0 % (1,004) <b>2</b>	8,2 % (1,008) <b>2</b>	1,0 % (1,001) <b>1</b>	8,2 % (1,008) <b>1</b>	5,1 % (1,005) <b>1</b>	8,2 % (1,008) <b>2</b>	5,1 % (1,005) <b>1</b>	9,3 % (1,009) <b>1</b>
$V_{viento}$	- 4,8 % (0,952) <b>1</b>	--	-5,2 % (0,948) <b>1</b>	-8,2 % (0,918) <b>2</b>	--	-9,5 % (0,905) <b>1</b>	--	-8,5 % (0,915) <b>1</b>

La Tabla 44 recoge la variación de riesgo (%) y el valor de OR para cada subgrupo de la variable clínica según cada uno de ellos en el modelo FINAL. Los valores de variación de riesgo corresponden a incrementos de concentración de 1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  para  $\text{SO}_2$ , 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  para  $\text{O}_3$  y  $\text{NO}$  y 1  $\text{mg}/\text{m}^3$  para  $\text{CO}$ .

**Tabla 44:** Variación de Riesgo en N°. Visitas por *GR1*, *GR2*, *GR3*, *GR4*, *GR5*, *Vías Altas*, *Vías Bajas* y *Totales* para incrementos de 1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  de  $[\text{SO}_2]$ , 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  de  $[\text{O}_3]$  y 1  $\text{mg}/\text{m}^3$  de  $[\text{CO}]$ . ( $p < 0,05$ ). Entre paréntesis se expresa el valor de OR.

El valor en color rojo corresponde al Retardo (días)

	<i>GR1</i>	<i>GR2</i>	<i>GR3</i>	<i>GR4</i>	<i>GR5</i>	<i>Vías Bajas</i>	<i>Vías Altas</i>	<i>Totales</i>
<i>SO<sub>2</sub></i>	--	--	5,6 % (1,056)	--	--	--	1,9 % (1,019) <b>2</b>	3,5 % (1,035) <b>1</b>
<i>O<sub>3</sub></i>	--	--	14,9 % (1,014)	--	--	--	--	4,1 % (1,004) <b>1</b>
<i>NO</i>	--	--	--	--	3,0 % (1,003)	--	2,0 % (1,002)	--
					5,1 % (1,005) <b>1</b>		3,0 % (1,003) <b>1</b>	
<i>CO</i>	0,4 % (1,004) <b>1</b>	--	--	--	--	--	--	--



La Tabla 45 recoge la variación de riesgo y el valor de OR para cada subgrupo de la variable clínica según los diferentes tipos de polen (*Cupressaceae*, *Plantago*, *Gramineae* y *Olea*) obtenidos en el Modelo FINAL. La variación de riesgo (%) corresponde a incrementos de 25 partículas/m<sup>3</sup>.

**Tabla 45:** Variación de Riesgo en N°. Visitas por *GR1*, *GR2*, *GR3*, *GR4*, *GR5*, *Vías Altas*, *Vías Bajas* y *Totales* para incrementos de 25 p/m<sup>3</sup> en [*Cupressaceae*], [*Plantago*], [*Gramineae*] y [*Olea*]. ( $p < 0,05$ ). Entre paréntesis se expresa el valor de OR.  
El valor en color rojo corresponde al Retardo (días)

	<i>GR1</i>	<i>GR2</i>	<i>GR3</i>	<i>GR4</i>	<i>GR5</i>	<i>Vías Bajas</i>	<i>Vías Altas</i>	<i>Totales</i>
<b>CUPR</b>	--	--	--	5,1 % (1,002)	--	--	5,1 % (1,002)	2,5 % (1,001) 2,5 % (1,001) <b>1</b>
<b>PLAN</b>	5,1 % (1,002) <b>3</b>	2,5 % (1,001) <b>1</b>	--	--	--	38,1 % (1,013) <b>2</b>	--	19,1 % (1,007) 19,1 % (1,007) <b>1</b>
<b>POAC</b>	7,8 % (1,003) <b>1</b>	10,5 % (1,004) <b>1</b>	7,8 % (1,003) <b>1</b>	--	16,1 % (1,006) <b>1</b> 19,1 % (1,007) <b>2</b>	7,8 % (1,003) <b>1</b>	7,8 % (1,003) <b>2</b>	--
<b>OLEA</b>	--	--	10,5 % (1,004) <b>5</b>	--	--	--	--	--

## DISCUSIÓN

---

## 5. DISCUSIÓN

El presente capítulo tiene por objeto comentar en detalle la información expuesta en el capítulo *Resultados* a fin de dar cumplimiento a los objetivos, generales y específicos, recogidos en el Capítulo 2.

### 5.1. Análisis Preliminar

#### *Meteorología*

Los parámetros meteorológicos observados en el estudio se corresponden con los típicos de un clima de tipo meso-mediterráneo, que es el clima dominante en el municipio de Alcalá de Henares. Destaca la existencia de tres o cuatro meses de sequía anual por lo que se define como un clima semiárido, con una pluviometría característica para esta zona de isoyetas entre 400 y 500 mm y abundancia de situaciones meteorológicas de tipo anticiclónico.

Los valores de temperatura media de invierno permiten considerar que el municipio, como el resto de municipios de toda la provincia, se encuentra en una zona de confort regular, mientras que en verano las altas temperaturas y la ausencia de precipitaciones sitúan a Alcalá de Henares en una zona más extrema solo superada por los municipios del Sureste y Suroeste de la provincia.

Como ha sido contrastado previamente por otros autores (Garcés, 1986), los vientos flojos y de componente SO-NE, que coincide con la dirección del Valle del río Henares, no solo evitan la dispersión de los contaminantes atmosféricos y con ello su efecto de dilución, sino que también implican un mayor riesgo de afección por parte de otras fuentes de contaminación próximas como puede ser el área metropolitana de Madrid.

### *Contaminación química*

La normativa que regula la calidad del aire en España, en materia de calidad del aire durante el período de estudio es el (1) *REAL DECRETO 1073/2002, de 18 de octubre, sobre evaluación y gestión de la calidad del aire ambiente en relación con el dióxido de azufre, dióxido de nitrógeno, óxidos de nitrógeno, partículas, plomo, benceno y monóxido de carbono*, y el (2) *REAL DECRETO 1796/2003, de 26 de diciembre, relativo al ozono en el aire ambiente*.

En cuanto a las *Partículas en Suspensión PM<sub>10</sub>*, la normativa vigente establece dos valores límite para este contaminante. El valor límite anual no deberá ser superior a 40  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , mientras que el número máximo de superaciones permitidas del valor límite diario (50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) se establece en 35. Durante el período de estudio, el valor anual fue de 34  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , que cumple con lo establecido en la legislación, pero se encuentra por encima del valor medio para el resto de municipios de la Zona del Corredor del Henares (29  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ). El número total de superaciones del valor límite

diario registrado fue de 39 (4 más de las permitidas). Más del 50 % de dichas superaciones de produjeron en el último trimestre del año.

La normativa establece para los *Óxidos de Nitrógeno*  $NO_2$  y  $NO_x$  un valor límite horario de  $200 \mu g/m^3$ , que no debe ser sobrepasado en más de 18 ocasiones al año. En el caso de los datos registrados en Alcalá de Henares, se produjeron únicamente 2 superaciones. El límite anual establecido por la legislación para  $NO_2$  es de  $40 \mu g/m^3$  y el valor registrado en el presente estudio fue de  $30 \mu g/m^3$ , valor que también se encuentra por encima de la media calculada para los 7 municipios del Corredor del Henares ( $27 \mu g/m^3$ ).

En cuanto al *Dióxido de Azufre*  $SO_2$  los valores límite fijados por la legislación son: (1) número de superaciones del valor límite horario ( $350 \mu g/m^3$ ) por año inferior a 24, y; (2) número de superaciones del valor límite diario ( $125 \mu g/m^3$ ) por año inferior a 3. En ninguno de los dos casos se registraron incumplimientos de la normativa. El valor medio anual registrado fue de  $3,8 \mu g/m^3$ , ligeramente por encima del valor medio para el resto de municipios de la Comunidad de Madrid ( $3,5 \mu g/m^3$ ).

El *Monóxido de Carbono*  $CO$  es un contaminante que normalmente se presenta en concentraciones muy bajas en la atmósfera. La legislación establece un valor límite para la protección de la salud humana (media octohoraria máxima en un día) de  $10 \mu g/m^3$ . En ningún día del año 2010 se superó dicho valor. El valor medio anual

fue de  $0,68 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , mientras que la concentración media para el conjunto de municipios de la Comunidad de Madrid fue de  $0,40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Igual que han podido comprobar otros autores, en el presente estudio los valores más elevados se detectan durante los meses invernales. La principal fuente de *CO* en las ciudades Mediterráneas es la combustión incompleta de los motores de vehículos y camiones, especialmente los motores de gasolina que operan a baja velocidad y durante los meses invernales (EPA, 1991; Perachille, 2012).

Por último, en referencia al *Ozono*  $O_3$ , la legislación diferencia entre tres tipos de valores: (1) número de superaciones del valor objetivo para la protección de la salud humana ( $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) por año inferior a 25; (2) Umbral de Información a la Población,  $180 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (valor horario) y; (3) Umbral de Alerta a la Población,  $240 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (valor horario). El valor objetivo se superó en 31 ocasiones, el Umbral de Información a la Población en 3 ocasiones y el Umbral de Alerta a la Población no se superó nunca durante el período de estudio. El valor medio anual registrado fue de  $51,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , que también se encuentra por encima del valor medio para el conjunto de municipios del Corredor del Henares ( $49,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Los niveles más elevados se detectan durante los meses estivales, apreciación que ya han podido constatar otros autores en estudios similares (Cristofanelli, 2009; Perachille, 2012).

*Variable clínica*

El Hospital *Príncipe de Asturias* de Alcalá de Henares es un centro de referencia de atención sanitaria en la zona del Corredor del Henares, que presta cobertura a un total de 397.083 personas, de las cuales aproximadamente el 52 % se concentra en Alcalá de Henares y alrededor de 30 % en el municipio vecino de Torrejón de Ardoz. El resto corresponde a pequeños núcleos colindantes de ámbito rural.

Los histogramas de Frecuencia vs N.º Visitas muestran diferencias en cuanto a distribución de los datos para *Vías Altas* y *Vías Bajas* y cada uno de los grupos *GR1-GR5* entre sí, lo que permite apuntar un comportamiento diferente de la variable en cada caso y, en consecuencia, aconseja su tratamiento y evaluación por separado. En todas las categorías se puede apreciar un marcado patrón característico de agrupación de datos según una distribución de Poisson teórica.

Los perfiles característicos de la variable clínica, tanto para las categorías de *Vías Altas* y *Vías Bajas* como para cada uno de los grupos *GR1-GR5*, permiten corroborar lo anterior, ya que se identifican nuevamente patrones específicos para cada categoría, de escasa similitud entre sí, que indican comportamientos de la variable bien diferenciados. Una característica común que se suele repetir es la marcada disminución del N.º. Visitas entre los días 175 y 250 aproximadamente, intervalo que coincide precisamente con el período estival.

La incorporación de las variables meteorológicas, contaminación química y contaminación biótica a los perfiles característicos permite también apreciar tendencias de forma intuitiva. Se observa una relación inversa con la *temperatura* ( $T_{max}$  y  $T_{min}$ ), es decir, los máximos de temperatura se corresponden generalmente con valores mínimos de la variable clínica y viceversa; se observa cierta similitud de perfiles para el caso de *humedad relativa*, mientras que no es posible sacar conclusión alguna para el caso de *velocidad de viento*. En materia de contaminación química, se intuye cierta relación con  $NO_2$  y  $NO$  por coincidencia parcial de máximos y mínimos y al mismo tiempo una relación inversa con  $O_3$ . La relación inversa con ozono resulta sorprendente y no parece guardar lógica. Cabe esperar que un aumento de la concentración de  $O_3$  se traduzca en un mayor número de casos de la variable clínica. Como ya se ha comentado, el  $O_3$  troposférico se produce mediante un conjunto de reacciones químicas que se dan en la atmósfera en condiciones de alta radiación solar, normalmente coincidentes con altas temperaturas, y presencia de sustancias químicas que actúan como precursores ( $NO_x$ ). Es muy posible que esas condiciones favorezcan la forma de la gráfica y expliquen la tendencia observada. Por último, en cuanto los contaminantes bióticos, no se pueden extraer conclusiones fiables.

El análisis de *tendencia* permite apreciar que los valores medios para la mayoría de las categorías de la variable clínica (excepto *GR1*, *GR3* y *Vías Bajas*) son sensiblemente más elevados en los días sábado/domingo que en el resto de días de la semana. Los resultados del test de Kruskal-Wallis permiten rechazar la hipótesis de partida y



comprobar que, efectivamente, existen diferencias significativas entre los distintos días de la semana. La evaluación de los grupos de días “*laborable*”, “*sábado*” y “*domingo/festivo*”, también permite apreciar diferencias estadísticamente significativas en todos los casos, salvo para *GR3* (0,061), es decir, al menos uno de esos grupos se comporta de manera diferente. Ante esto, cabe preguntarse ¿por qué el número de visitas a urgencias es mucho mayor en los días *sábado* y *domingo/festivo*?. Tratándose de días no laborables, la disponibilidad paterna para trasladar al niño al hospital en caso de necesidad es plena, ya que no existen obligaciones laborales y además los Centros de Salud de Atención Primaria se encuentran cerrados. Por el contrario, en días *laborables*, los padres no se encuentran en casa y, únicamente en casos de extrema urgencia, abandonarán el puesto de trabajo para un supuesto traslado del niño al hospital.

Otro aspecto a considerar con vistas al modelo predictivo es la posible influencia de las condiciones meteorológicas dominantes según la estación del año y su efecto sobre la distribución de los datos. Otros autores han comprobado que la principal influencia puede venir determinada por el efecto de la temperatura, de modo que se decide diferenciar entre semestre frío (noviembre-marzo) y semestre cálido (abril-noviembre) (Perachille et al, 2012; Hernández-Cadena, L et al., 2000). Las diferentes pruebas estadísticas, U de Mann-Whitney y W de Wilcoxon, llevan a la conclusión de que, salvo para *GR3* (0,746) y *GR5* (0,240), existen diferencias significativas en cuanto a la distribución de los datos en función del semestre del año. El semestre frío

conlleva valores más elevados de la variable clínica, observación que coincide con la dependencia inversa con la temperatura comentada anteriormente y con lo encontrado por otros autores en estudios realizados en ciudades de Asia y América, tales como Hong Kong (Chan, 2013) y Campo Grande (Brasil) (de Souza, 2012).

Finalmente, es preciso considerar dos variables de control: *gripe* y *material particulado crustal*. En cuanto a la *gripe*, también se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre los períodos considerados “CON gripe” y “SIN gripe”. Por el contrario, para el caso de *material particulado crustal*, la prueba de Kruskal-Wallis no permite constatar diferencias entre los días “CON intrusión” y “SIN intrusión”, por lo que no es necesario tomar en consideración este episodio meteorológico con vistas al modelo predictivo.

En cuanto al estudio de estacionalidad, las funciones de auto-correlación total y parcial permiten apreciar un claro componente estacional semanal. Se aprecian patrones de repetición los días 1, 7, 14, etc. Dicho comportamiento se introduce en el modelo predictivo mediante la incorporación de términos que explican esta periodicidad semanal, en concreto,  $\sin(k2\pi t/365)$  y  $\cos(k2\pi t/365)$ , donde  $t$  indica el día del año y  $k = 52$  el número de ciclos. Katsouyanni et al. (1996) ante una situación equivalente a la observada en nuestro estudio adoptó un enfoque similar.

Las diferentes pruebas realizadas sugieren la incorporación de las variables meteorológicas (temperatura, humedad, viento) al modelo de acuerdo con una regresión de tipo lineal, opción que, por otra parte, coincide con la elegida por otros autores en fases previas del proyecto APHEA, como por ejemplo la parte del estudio realizada en París (Dab, 1996). No obstante, otros grupos de investigación han encontrado mejores ajustes con polinomios de segundo e incluso de tercer orden, como muestran los ejemplos de trabajos desarrollados en Grecia (Touloumi, 1996) y Finlandia (Pönkä, 1996), respectivamente.

La bondad del ajuste queda sobradamente demostrada a partir de las representaciones gráficas entre datos experimentales (observados) y teóricos (modelo) y los valores de coeficiente de correlación.

## 5.2. Modelo Predictivo

### *Laborable, sábado y domingo-festivo*

En todos los subgrupos evaluados de la variable clínica, el valor del coeficiente obtenido para las variables *laborable* y *sábado* es  $< 0$ , lo cual se traduce en valor de  $OR < 1$ . Tratándose de variables cualitativas, existe una relación inversa con respecto a la variable de comparación, *domingo-festivo*, es decir el N.º de Visitas es mayor en los días *domingo-festivo* que en el resto de días de la semana.

Los resultados muestran que las variaciones más importantes en el N.º Visitas con respecto a *domingo-festivo* se producen en días *laborables*. El N.º Visitas disminuye entre un 15 % y un 63 % con respecto a *domingo-festivo* según las categorías, destacando alrededor de un 50 % de disminución para el subgrupo de N.º Visitas *Totales*. Esta tendencia se aprecia para todos los subgrupos considerados con la excepción de *Vías Bajas*. Para el caso de *sábado*, también se aprecia una disminución importante con respecto a *domingo-festivo*, tanto en variación de riesgo (6-89 %) como en el número de subgrupos afectados. Como ya se ha comentado, este efecto se explica por la disponibilidad o indisponibilidad de los padres para trasladar a sus hijos al hospital en caso de necesidad, dependiendo de que sea día *laborable* (los padres se encuentran en el trabajo) o *domingo-festivo* (los padres se encuentran en casa).

*Temperatura, Humedad Relativa y Viento*

Los datos permiten confirmar la correlación negativa entre *temperatura* y N°. Visitas, es decir, el N°. Visitas aumenta con el frío y disminuye con el calor. No se aprecian diferencias entre *Vías Bajas* y *Vías Altas*. A pesar de no haber constatado la existencia de un valor umbral de temperatura, los resultados del presente estudio están en la línea de lo encontrado por otros autores, que han identificado patrones característicos con forma de U o V (Liang 2008; Lin, 2009; Linares, 2008a).

Entre las variables de temperatura manejadas en nuestro estudio, únicamente  $T_{max}$  y  $T_{min}$  parecen explicar este fenómeno de forma estadísticamente significativa, y en particular  $T_{min}$ , que muestra significación en 7 de los 8 subgrupos evaluados. La variación de riesgo para  $T_{min}$  se encuentra dentro del intervalo de 1,1-4,1 %. Aunque los porcentajes pueden parecer ser de escasa magnitud, hay que considerar que corresponden a variaciones de temperatura de 1 °C, es decir, incrementos muy pequeños. Para incrementos mayores, por ejemplo de 5 °C, como pueden ser las diferencias apreciadas entre solsticios (invierno y verano) y equinoccios (primavera y otoño), la variación de riesgo aumenta hasta un 5,4-18,9 %. En cuanto a las estructuras de retardo, el efecto de  $T_{max}$  parece ser más rápido (retardo de 1 día) que el de  $T_{min}$  (retardo de 4 días), en otras palabras, el frío afecta más al N°. Visitas que el calor, aunque su efecto tarda más en apreciarse (Xiaofang, 2012).

La *humedad relativa* también presenta una relación con el N°. Visitas para todos los subgrupos del estudio, pero en este caso con signo positivo, es decir, un aumento de 10 % en el valor de *HR* se traduce en un aumento de un 1,0-9,3 % del N°. Visitas. La relación es muy parecida para todos los subgrupos, excepto para *GR3* que parece ser menor ( $OR = 1,001$ ). Según han comprobado otros autores, es muy probable que el efecto de la humedad relativa no se manifieste de forma aislada, sino que sea el resultado de la combinación con la variable temperatura. Asimismo, se observa que el efecto se hace especialmente patente transcurridos 1-2 días desde la fecha considerada. Esta apreciación también coincide con lo apreciado por otros investigadores en estudios pediátricos realizados en Nueva Zelanda o Camerún (Murdoch, 2009; Tchidjou, 2010).

Finalmente, de forma similar a lo que sucede con la temperatura, también se identifica una correlación negativa entre *velocidad de viento* y N°. Visitas para la mayoría de los subgrupos. En este caso, se comprueba que un aumento de 1 m/s en la *velocidad de viento* se traduce en disminuciones de un 4,8-9,5 % en el N°. Visitas. La componente direccional del viento no parece tener un efecto significativo. El efecto también se aprecia de manera mayoritaria con un retardo de 1-2 días. Esta relación negativa puede explicarse porque el viento actúa como agente de dispersión o transporte de contaminantes en la atmósfera. La dispersión, que aumenta con la velocidad y turbulencia, puede provocar la acumulación de los contaminantes en

zonas próximas a su emisión o el transporte de los mismos por el viento hasta zonas más o menos lejanas (incluso cientos de kilómetros).

#### $SO_2$ , $O_3$ , $NO$ y $CO$

El dióxido de azufre, ozono, óxido nítrico y monóxido de carbono son los contaminantes atmosféricos que, según las observaciones del estudio, presentan relación con el N°. Visitas. Como cabía esperar, todas las relaciones identificadas son de signo positivo, es decir, un aumento de la concentración del contaminante en la atmósfera se traduce en un aumento del N°. Visitas a los servicios de urgencias.

Los efectos del *dióxido de azufre*  $SO_2$  sobre la función respiratoria son de sobra conocidos. Se trata de un gas tóxico que debido a su solubilidad afecta con más frecuencia al tracto respiratorio superior, provocando principalmente irritación nasal y de garganta, tos, dificultad respiratoria, opresión en el pecho e incluso sibilancias, especialmente en colectivos de riesgo como son niños, ancianos y personas con hipersensibilidad asmática. En nuestro estudio, se han encontrado asociaciones con el N°. Visitas *Totales*, por *Vías Altas* y *GR3 (neumonía)*, siendo las variaciones de riesgo de 3,5 %, 1,9 % y 5,6 %, respectivamente. Los retardos observados oscilan entre 1-2 días. No son muchos los estudios que evalúan la relación entre  $SO_2$  de forma exclusiva, es decir sin posible efecto de otros contaminantes, y episodios de morbilidad respiratoria en niños. En un estudio enmarcado dentro del proyecto

APHEA y desarrollado en 8 ciudades europeas (incluyendo Barcelona y Milán), se encontraron asociaciones significativas entre  $SO_2$  y asma en niños (Sunyer et al, 2003), pero no hubo relación alguna con neumonía como la encontrada en nuestro estudio. Sin embargo, los autores de otro estudio desarrollado simultáneamente en Praga (República Checa) y Poznan (Polonia) apreciaron asociaciones con asma pero también con diferentes tipos de sibilancias, síntoma característico de patologías respiratorias de vías bajas como asma y neumonía (Pikhart, 2001).

Los *óxidos de nitrógeno*  $NO_x$  constituyen una familia de compuestos altamente reactivos que tienen efectos directos sobre el sistema respiratorio, especialmente en vías bajas. Pueden provocar irritación de las vías respiratorias, disminución de la función pulmonar, daño sobre tejidos pulmonares, bronquitis y, en los casos más graves de exposición, incluso enfisema. En nuestro estudio se encontraron asociaciones características entre óxido nítrico  $NO$  y  $N^o$ . Visitas por *Vías Altas* y *GR5*, tanto en el mismo día como con un retardo de 1 día en ambos casos. Para el caso de las patologías de *Vías Altas*, se encontró una variación de riesgo de 2,0 % (OR = 1,002) en el mismo día y 3 % (OR = 1,003) con 1 día de retardo. Para el subgrupo *GR5* (*faringitis, amigdalitis, catarros, otros*), la correspondiente correlación estadística fue de 3 % en el mismo día y 5,1 % con 1 día de retardo, todos ellos para un aumento de  $10 \mu g/m^3$  en la concentración media diaria de  $NO$ . La bibliografía permite la comparación de nuestros resultados de manera que se encuentran muchas similitudes. Especial mención requiere un estudio realizado en Milán con niños de



edad < 14 años durante el año 2007, en el que Giovannini et al (2010) encontraron asociaciones comparables entre  $NO_2$  y asma (variación de riesgo 0,21 %, retardo de 1 día), vías altas (variación de riesgo de 0,33 %, retardo 1 día) y vías bajas (variación de riesgo 0,53 %), aunque en este caso para aumentos de la concentración de  $NO_2$  de  $1 \mu g/m^3$ .

El *ozono*  $O_3$  es un contaminante atmosférico altamente oxidante que provoca irritación de las vías respiratorias, tos, sequedad, dificultad respiratoria, exacerbación de asma, bronquitis y enfisema, hipersensibilidad bronquial y aumenta el riesgo de infecciones. El análisis realizado en el presente estudio muestra relación entre la concentración ambiental de ozono y el N°. Visitas a los servicios de urgencias por causas respiratorias *Totales* (retardo 1) y por *GR3* (mismo día). La variación de riesgo para aumentos de la concentración de  $O_3$  de  $10 \mu g/m^3$  es de 4,1 % y 14,9 %, respectivamente. El consenso generalizado apunta a que los niveles elevados de  $O_3$  elevan el riesgo de patología respiratoria en niños, hecho que no se ve refrendado para concentraciones moderadamente bajas del contaminante (Luginaah, 2005; Lin, 2008). Se han llegado a encontrar incluso relaciones inversas para concentraciones medias diarias <  $100 \mu g/m^3$ , como es el caso de un estudio realizado en Italia (Giovannini, 2010). No parece que nuestras observaciones sigan esta tendencia, ya que la dependencia encontrada en nuestro caso para  $O_3$  es estadísticamente la más significativa de todos los contaminantes examinados, incluso con una concentración media diaria de  $51 \mu g/m^3$ .

Finalmente cabe destacar la asociación encontrada entre *monóxido de carbono*  $CO$  y el subgrupo  $GR1$  (*bronquiolitis*). En este caso se constató una variación de riesgo de 0,4 % ( $OR = 1,004$ ) para un aumento de la concentración de  $CO$  de  $1 \text{ mg/m}^3$ . Los efectos sobre la salud derivados de exposiciones continuadas a bajos niveles de  $CO$  no están nada claros y la mayoría de los estudios se centran en exposiciones agudas como consecuencia de fuegos no intencionados o combustiones incompletas en ambientes interiores. Son escasas las referencias a  $CO$  en ambientes exteriores. No obstante, existe algún ejemplo reciente sobre asociación entre exposiciones a corto plazo a  $CO$  procedente de tráfico de vehículos y patologías de tipo cardiovascular y respiratorio, como el realizado en Londres en 2016. Se pudieron constatar relaciones entre  $CO$  y problemas respiratorios en niños, que se hicieron más evidentes cuanto más duradera fue la exposición (Samoli, 2016).

Por concluir el apartado relativo a contaminantes químicos, merece la pena destacar la ausencia de relaciones entre *material particulado*  $PM_{10}$  y  $N^\circ$ . Visitas para ninguna categoría de nuestro estudio. En la bibliografía sí hay trabajos que confirman la asociación entre  $PM_{10}$  y patologías tales como asma, bronquitis y tos crónica en niños (Kunzli, 2000; Schwartz, 2004). En nuestro estudio también se identificaron algunas pero ninguna resultó estadísticamente significativa. ¿Significa esto que la materia particulada no está relacionada con patologías de tipo respiratorio en niños en Alcalá de Henares?. Definitivamente, no. La Organización Mundial de la Salud (OMS, 2006b), desde el punto de vista de la caracterización de niveles de materia particulada

en aire, establece la preferencia de usar  $PM_{2,5}$  (diámetro < 2,5 micras) en lugar de  $PM_{10}$  (diámetro < 10 micras). Esta preferencia se basa en el hecho de que  $PM_{10}$  tiene un importante componente de aporte natural, en concreto el material particulado de origen crustal. Según Linares y Díaz (2009), en una atmósfera urbana, el principal aporte de  $PM_{2,5}$ , entre un 70 y 80 %, se debe al tráfico rodado y tiene un componente menos natural que  $PM_{10}$ , por lo que parece a priori un indicador más fiable para medir la actividad antropogénica. Además, estas partículas finas penetran más profundamente en los alvéolos pulmonares y, por tanto, es probable que induzcan efectos más adversos para la salud que las partículas de diámetro mayor, como  $PM_{10}$  o partículas totales en suspensión ( $PST$ ). Es por ello que sería conveniente estudiar cual es el comportamiento de la fracción  $PM_{2,5}$  de forma análoga a como se ha hecho con  $PM_{10}$  en el presente estudio. A fecha de realización del presente trabajo no existía la posibilidad de medir  $PM_{2,5}$  en Alcalá de Henares, y eran muy pocas las ciudades españolas que lo hacían de forma sistemática.

*Cupressaceae*, *Plantago*, *Gramineae* y *Olea*

Los datos demuestran que todos los tipos de polen evaluados presentan correlación positiva con el N°. Visitas por alguna o varias de las causas estudiadas, salvo *Platanus* que sorprendentemente es el de mayor contribución al contenido polínico total. No se encontraron relaciones estadísticamente significativas para ninguna de las familias de esporas fúngicas evaluadas.

En cuanto a familias, la más representativa es *Gramineae* cuya correlación se pone de manifiesto en 6 de las 8 categorías de patologías evaluadas, seguida de *Plantago* que presenta relación con 4 categorías (en el caso particular de *Vías Bajas* con el valor más elevado de todos los encontrados), a continuación *Cupressaceae* y finalmente *Olea*. Tobías et al (2004) también identificaron asociaciones más relevantes para *Plantago* y *Gramineae* en un estudio similar desarrollado en la vecina ciudad de Madrid.

Haciendo un repaso por los subgrupos de patologías, se aprecia que *Cupressaceae* y *Plantago* son las únicas familias que tienen afección sobre el N°. Visitas *Totales*. En cuanto a la división establecida en el tracto respiratorio, también se aprecian diferencias: mientras que *Gramineae* afecta por igual a ambas categorías, *Plantago* está estrechamente ligado al subgrupo *Vías Bajas* y *Cupressaceae* a *Vías Altas*. Respecto a los grupos de patologías, *GR1*, *GR2* y *GR3* reúnen el mayor número de correlaciones

encontradas, mientras que *GR4* únicamente está ligado a *Cupressaceae* y *GR5* a *Gramineae*.

Para el caso particular de *GR2 (asma)*, solo se encuentran asociaciones para las familias *Gramineae* y *Plantago*, con valores de variación de riesgo que varían entre 2,5 % y 10,5 %. Estos valores encontrados en nuestro estudio son bastante similares a los hallados por Tobías et al. (2003) en el área metropolitana de Madrid en el período 1995-1998 (17,1 % y 15,9 %, respectivamente). En otro estudio realizado en Atlanta (Darrow, 2012) se encontraron variaciones de riesgo de 10-15 % para *Gramineae* y, en este caso, de -1 % (relación inversa) para el género *Cupressaceae*.

Por último, un comentario merecen las estructuras de retardo (lag). Exceptuando el caso de la familia *Cupressaceae*, cuyo efecto parece ser inmediato, la correlación del resto de familias con el N°. Visitas comienza apreciarse a partir de 1 día de retardo, pudiendo llegar hasta 5 días como en el caso de *Olea*. Esta característica de retardo se hace más evidente que la observada para los contaminantes químicos, lo que permite plantear mecanismos cinéticos relativamente más lentos para los contaminantes bióticos. No obstante, y como apuntan otros autores (Cirera et al, 2012) estas estructuras de retardo también pueden verse influenciadas por el denominado “*efecto priming*”. Se trata de un efecto descrito por el autor J. T. Connell en 1968, como

consecuencia del cual el impacto clínico de los aeroalérgenos aumenta a medida que avanza la temporada polínica (Sahin-Yilmaz, 2006).

#### *Limitaciones y utilidad del estudio*

Llegado este punto, y después de la exposición detallada que se ha realizado de cada una de las partes del presente estudio, es preciso destacar que cualquier interpretación que se haga a la luz del mismo debe estar sujeta a las siguientes consideraciones:

- Se ha asumido que los datos meteorológicos y de contaminación química y biótica son representativos de toda la ciudad. La información se recogió en 2 estaciones de medición, una ubicada en la zona Este del municipio y otra en la zona centro. Lo ideal hubiera sido contar con estaciones de captación distribuidas uniformemente por toda la ciudad (como es el caso de la red de control de calidad del aire del Excmo. Ayuntamiento de Madrid).
- La información de datos clínicos procedentes del Servicio de Urgencias del Hospital Príncipe de Asturias presenta cierto sesgo. El personal facultativo de este servicio está sujeto a una alta rotación, especialmente en los períodos vacacionales, y pueden darse diferencias de criterio en cuanto a la codificación de casos, como consecuencia por otra parte de una

elevada presión asistencial, a pesar de que se decidió emplear siempre la codificación de diagnóstica registrada en el momento de alta médica.

- La serie temporal escogida es de un año y el estudio no contempla la contaminación por  $PM_{2,5}$ . El uso de una serie temporal más larga que abarcase varios años permitiría aportar mayor consistencia a los resultados. También sería conveniente incluir datos procedentes de  $PM_{2,5}$ , fracción de material particulado considerada actualmente la más representativa de contaminación por tráfico rodado.
- La investigación realizada corresponde a un estudio epidemiológico de series temporales. Las posibles inferencias a nivel individual están sujetas a la denominada “falacia ecológica”, es decir, un error argumental que se basa en inferir la naturaleza de los individuos a partir de datos estadísticos agregados de una población.

Los resultados del presente estudio demuestran la especial vulnerabilidad de la población infantil frente a los factores ambientales. Se ha comprobado que los parámetros meteorológicos, la contaminación química procedente en su mayoría del tráfico rodado y la contaminación biótica presentan un considerable impacto, desde el punto de vista epidemiológico, sobre afecciones respiratorias pediátricas (0-14 años) en el municipio de Alcalá de Henares.

El interés del presente estudio no radica en la constatación de una asociación estadística entre factores ambientales y morbilidad infantil, sino que su verdadera utilidad se basa en el establecimiento de un modelo predictivo capaz de cuantificar dicha asociación con un modelo multivariante, el cual puede servir como herramienta válida y eficaz en la toma de decisiones en distintos ámbitos. Sirvan como muestra de ello los siguientes ejemplos:

- ÁMBITO ESCOLAR: el establecimiento de medidas de restricción/limitación del tiempo que pasan los niños al aire libre en los distintos centros escolares (escuelas infantiles, colegios, etc.) en función de las condiciones ambientales dominantes, puede contribuir a una disminución del riesgo de exposición y con ello de las consecuencias clínicas derivadas de la misma.
- ÁMBITO SANITARIO: una buena planificación de los servicios de urgencias en función de las condiciones ambientales características de cada época del año, redundaría en una atención sanitaria más prevenida y preparada antes posible eventualidades.
- ÁMBITO MUNICIPAL: la información del presente estudio se antoja fundamental en la toma de decisiones relativas a gestión de tráfico, planificación de zonas y espacios verdes, medidas preventivas de lucha contra la contaminación, etc.



## CONCLUSIONES

---

## 6. CONCLUSIONES

El presente capítulo pretende exponer de manera sinóptica las conclusiones derivadas del estudio de investigación realizado:

- 1.- Existe asociación de tipo causa-efecto entre las variables ambientales características del municipio de Alcalá de Henares y el número de visitas a los servicios de urgencias por patología respiratoria en población pediátrica (0-14 años).
- 2.- Las variables ambientales que presentan asociación con el número de visitas a los servicios de urgencia son: *Temperatura*, *Humedad Relativa*, *Velocidad de Viento*,  $[SO_2]$ ,  $[O_3]$ ,  $[NO]$ ,  $[CO]$ ,  $[Cupressaceae]$ ,  $[Plantago]$ ,  $[Gramineae]$  y  $[Olea]$ .
- 3.- Existe asociación entre la *Temperatura* ( $T_{max}$  y  $T_{min}$ ) y el N° Visitas por *patologías respiratorias totales*.
- 4.- Existe asociación entre la *Humedad Relativa* y el N° Visitas por *patologías respiratorias totales*.

5.- Existe asociación entre la *Velocidad de viento* y el N° Visitas por las siguientes causas: *bronquiolitis/neumonía/laringitis /patologías respiratorias de vías bajas/patologías respiratorias totales.*

6.- Existe asociación entre la  $[SO_2]$  y el N° Visitas por las siguientes causas: *neumonía/patologías respiratorias de vías bajas/patologías respiratorias totales.*

7.- Existe asociación entre la  $[O_3]$  y el N° Visitas por las siguientes causas: *neumonía/patologías respiratorias totales.*

8.- Existe asociación entre la  $[NO]$  y el N° Visitas por las siguientes causas: *faringitis, amigdalitis y catarros/patologías respiratorias de vías altas.*

9.- Existe asociación entre la  $[CO]$  y el N° Visitas por *bronquiolitis.*

10.- Existe asociación entre la  $[Cupressaceae]$  y el N° Visitas por las siguientes causas: *laringitis/patologías respiratorias de vías altas/patologías respiratorias totales.*

11.- Existe asociación entre la  $[Plantago]$  y el N° Visitas por las siguientes causas: *bronquiolitis/broncoespasmo, asma y bronquitis/patologías respiratorias de vías bajas/patologías respiratorias totales.*

12.- Existe asociación entre la [*Gramineae*] y el N° Visitas por las siguientes causas: *bronquiolitis/broncoespasmo, asma y bronquitis/neumonía/faringitis amigdalitis y catarros/patologías respiratorias de vías bajas/patologías respiratorias totales.*

13.- Existe asociación entre la [*Olea*] y el N° Visitas por *neumonía.*

14.- El modelo propuesto es válido no solo desde el punto de vista de diagnóstico sino que tiene utilidad como herramienta de predicción del N°. de Visitas a los servicios de urgencias por causas respiratorias en población pediátrica.

15.- Resulta necesario reducir los niveles de contaminación (química y biótica) en la ciudad de Alcalá de Henares con el fin de aminorar los efectos que dicha contaminación tiene sobre la salud de la población pediátrica.

## BIBLIOGRAFÍA

---

---

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ahlholm J.U., Helander M.L. y Savolainen J. (1998). Genetic and environmental factors affecting the allergenicity of birch (*Betula pubescens* ssp. *czerepanovii* (Orl.) Hämet-Ahti) pollen. *Clin Exp Allergy*, 28: 1384-1388.
2. Alberdi J.C., Díaz J. y Montero J.C. (1998). Daily mortality in Madrid community 1986-1992: Relationship with meteorological variables. *Eur J Epidemiol*, 14:571-578.
3. Alcorn J. y McNamara P.J. (2003). Pharmacokinetics in the newborn. *Adv Drug Deliv Rev*, 55(5): 667-686.
4. Andersson U. Bird A.G., Britton B.S. y Palacios R. (1981). Humoral and cellular immunity in humans studied at the cell level from birth to two years of age. *Immunol Rev*, 57: 1-38.
5. Anderson H.R. et al. (1997). Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. *European Respiratory Journal*, 10:1064-1071.
6. Anderson H.R., Ponce de Leon A., Bland J.M., Bower J.S., Emberlin J. y Strachan D.P. (1998). Air pollution, pollens and daily admissions for asthma in London. *Thorax*, 53: 842-848.
7. Anderson H.R. (1999). *Health effects of air pollution episodes*. En: Holgate S.T., Samet J.M., Koren H.S., Maynard R.L. editors. *Air Pollution and Health*. London (UK): Academic Press, pp. 461-484
8. Atkinson R.W. et al. (1999) Short-term associations between emergency hospital admissions for respiratory and cardiovascular disease and outdoor air pollution in London. *Archives of Environmental Health*, 54:398-411.
9. Ballester F., Sáez M., Alonso M.E., Taracido M., Ordóñez J.M., Aguinaga I., Daponte A., Bellido J., Guillén J.J., Pérez M.J., Cañada A., Arribas F. y Pérez-Hoyos S. (1999). El proyecto *ENECAM*: Estudio multicéntrico español sobre la relación entre la contaminación atmosférica y la mortalidad. Antecedentes, participantes, objetivos y metodología. *Revista Española de Salud Pública*, 73: 165-175.
10. Barnett A.G., Dobson A.J., McElduff P., Salomaa V., Kuulasmaa K. y Sans S. (2005). Cold periods and coronary events: an analysis of populations worldwide. *J Epidemiol Community Health*, 59: 551-557.
11. Bauer M.A. et al. (1986). Inhalation of 0.30 ppm nitrogen dioxide potentiates exercise-induced bronchospasm in asthmatics. *American Review of Respiratory Disease*, 134:1203-1208.

12. Bennett G.D. y Finnell G.D. (1996). *Periods of susceptibility to induced malformations of the developing mammalian brain*. En: Slikker W.J. y Chang L.W. eds. *Handbook of developmental neurotoxicology*. San Diego, CA, Academic Press, pp 189-208.
13. Berglund M. et al. (1993). Health risk evaluation of nitrogen oxides. Exposure. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 19(Suppl.2):14-20.
14. Bethel R.A. et al. (1983). Effect of exercise rate and route of inhalation on sulfur dioxide induced broncho-constriction in asthmatic subjects. *American Review of Respiratory Disease*, 128: 592-596.
15. Braga A.L., Zanobetti A. y Schwartz J. (2002). The effect of weather on respiratory and cardiovascular deaths in 12 U.S. cities. *Environ Health Perspect*, 1001: 859-863.
16. Burnett R.T. et al. (1997). Association between ozone and hospitalization for respiratory diseases in 16 Canadian cities. *Environmental Research*, 72:24-31.
17. Buxton N. y Liu C. (2001). Relationship of aneurismal subarachnoid haemorrhage to changes in atmospheric pressure: results of a prospective study. *J Neurosurgery*, 95(3): 391-392.
18. Caillaud D., Toloba Y., Robinson R., Besancenot J.P., Thibaudon M, Martins S. y Segala C. (2014). Health impact of exposure to pollen: A review of epidemiological studies. *Revue des Maladies Respiratoires*, 31(2): 142-149.
19. CAM (2006). *Variables meteorológicas y salud*. [www.madrid.org](http://www.madrid.org). Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid, Madrid.
20. CAM (2010a). *Informe Anual de Meteorología*. [www.madrid.org](http://www.madrid.org). Consejería de Medio Ambiente y Ordenación del Territorio. Comunidad de Madrid, Madrid.
21. CAM (2010b). Red PALINOCAM. [www.madrid.org](http://www.madrid.org). Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid, Madrid.
22. CAM (2015). Red PALINOCAM. [www.madrid.org](http://www.madrid.org). Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid, Madrid.
23. Carder M., McNamee R., Beverland I., Elton R., Cohen G.R., Boyd J. y Agius R.M. (2005). The lagged effect of cold temperature and wind chill on cardio-respiratory mortality in Scotland. *Occup Environ Med*, 62: 702-710.
24. Cayler G.G., Rudolph A.M. y Nadas S. (1963). Systemic blood flow in infants and children with and without heart disease. *Pediatrics*, 32: 186-201.
25. Chan E., Goggins W., Yue J. y Lee P. (2013). Hospital admissions as a function of temperature, other weather phenomena and pollution levels in an urban setting in China. *Bull World Health Organ*, 91: 576-584.

- 
26. Chang C.L., Shipley M., Marmot M y Poulter N. (2004). Lower ambient temperature was associated with increases risk of hospitalization for stroke and acute myocardial infarction in young women. *J Clin Epidemiol*, 57: 749-757.
  27. Chiron C., Raynaud C., Maziere B., Zilbovicius M., Laflamme L, Masure M.C., Dulac O., Bourguignon M. y Syrota A. (1992). Changes in regional cerebral blood flow during brain maturation in children and adolescents. *J Nucl Med*, 33: 696-703.
  28. Cirera L., García Marcos L., Giménez J., Moreno-Grau S., Tobías A., Pérez-Fernández V., Elvira-Rendeles B., Guillén J.J. y Navarro C. (2012). Daily effects of air pollutants and pollen types on asthma and COPD hospital emergency visits in the industrial and Mediterranean Spanish city of Cartagena. *Allergol Immunopathol*, 40(4): 231-237.
  29. Clewell H.J., Teeguarden J., McDonald T., Sarangapani R., Lawrence G., Covington T., Gentry R. y Shipp A. (2002). Review and evaluation of the potential impact of age- and gender-specific pharmacokinetics differences on tissue dosimetry. *Crit Rev Toxicol*, 32: 329-389.
  30. Cook D. (1976). Paediatric anaesthesia: Pharmacological considerations. *Drugs*, 12:212-221.
  31. Cristophanelli P. y Bonasoni, P. (2009). Background ozone in the southern Europe and Mediterranean area: influence of the transport processes. *Environ Pollut*, 157: 1399-1406.
  32. Dab W., Medina S. Quenel, P. et al. (1996). Short term respiratory health effects of ambient air pollution: results of the APHEA project in Paris. *J. Epidemiol Community Health*, 50(supl. 1): S42-S46.
  33. Dales R.E., Cakmak S. y Burnett R.T (2000). Influence of ambient fungal spores on Emergency visits for asthma to a Regional children's hospital. *Am J Respir Crit Care Med*, 162: 2087-2090.
  34. Darrow L. A., Hess J., Rogers C.A., Tolbert P.E., Klein M. y Sarnat S. E. (2012). Ambient pollen concentrations and emergency department visits for asthma and wheeze. *J Allergy Clin Immunol*, 130(3): 630-638.
  35. de Souza A., Alves W., Germano H., Lastoria G. y do Amaral E. (2012). Potential impacts of climate variability on respiratory morbidity in children, infants and adults. *J Bras Pneumol*, 38(6): 708-715.
  36. Donaldson K. et al. (2003). Oxidative stress and calcium signaling in the adverse effects of environmental particles (PM10). *Free Radical Biology & Medicine*, 34: 1369-1382.
  37. Donaldson K. y Tran C.L. (2004). An introduction to the short-term toxicology of respirable industrial fibers. *Mutation Research*, 553: 5-9.
-



- 
38. Dorne J.L., Walton K. y Renwick A.G. (2005). Human variability in xenobiotics metabolism and pathway-related uncertainty factors in chemical risk assessment: A review. *Food Chem Toxicol*, 43(2): 203-216.
  39. EbiK. L., Exudizes K.A., Lau E., Kelsh M. y Barnston A. (2004). Weather changes associated with hospitalizations for cardiovascular diseases and stroke in California, 1983-1998. *Int J Biometeorolog*, 49:48-58.
  40. Emberlin, J. (1994). The effects of patterns in climate and pollen abundance on allergy. *Allergy*, 49: 15-20.
  41. Emery J.L. y Mithal A. (1960). The number of alveoli in the terminal respiratory unit of man during late intrauterine life and childhood. *Arch Dis Child*, 35: 544-547.
  42. EPA (1991). *National Air Quality and Emission Trends Report*. Office of Air Quality Planning and Standards. Environmental Protection Agency. Estados Unidos. [www.epa.gov](http://www.epa.gov).
  43. EPA (1993). *Air quality criteria for oxides of nitrogen*. Environmental Protection Agency. Estados Unidos. [www.epa.gov](http://www.epa.gov).
  44. Escudero M., Castillo S., Querol X., Avila A., Alarcón M., Viana M.M., Alastuey A., Cuevas E. y Rodríguez S. (2005). Wet and dry African dust episodes over Eastern Spain. *Journal of Geophysical Research*, 110: 10: 202-224.
  45. Frampton M.W. et al. (1992). Effects of NO<sub>2</sub> exposure on human host defense. *European Respiratory Journal*, 8:416-424.
  46. Fusco D et al. (2001). Air pollution and hospital admissions for respiratory conditions in Rome, Italy. *European Respiratory Journal*, 17:1143-1150.
  47. Gallager T.M. y Black G.W. (1985). Uptake of volatile anaesthetics in children. *Anaesthesia*, 40:1073-1077.
  48. Garcés-Toledano, F. (1986). *Segundo Mapa Ambiental de Alcalá de Henares*. Centro Municipal de Salud. Ayuntamiento de Alcalá de Henares. ISBN 84-505-4781-4.
  49. García G.J.J. (2002). Reacciones alérgicas a nuevos pólenes. *Alergol Inmunol Clin*, 17 (Extr. 2): 62-65.
  50. Gauderman W.J., McConnel R., Gilliland F. et al (2000). Association between air pollution and lung function growth in southern California children. *Am J Respir Crit Care Med*, 162: 1383-1390.
  51. Gent, J.F. et al. (2003). Association of low-level ozone and fine particles with respiratory symptoms in children with asthma. *Journal of the American Medical Association*, 2003, 290:1915-1917.
-

- 
52. Geyh A.S. et al. (2000). The Harvard Southern California chronic exposure study: assessing ozone exposures of grade-school-age children in two southern California communities. *Environmental Health Perspectives*, 108:1-16.
  53. Gill J.S. y Davies P. (1988). Wind-chill and the seasonal variation of cerebrovascular disease. *J Clin Epidemiology*, 41(3): 225-230.
  54. Gingsberg G., Hattis D., Sonawane B., Russ A., Banati P., Kozlack M., Smolenski S. y Goble R. (2002). Evaluation of child/adult pharmacokinetic differences from a database derived from the therapeutic drug literature. *Toxicol Sci*, 66: 185-200.
  55. Gingsberg G., Hattis D., Russ A. y Sonawane B. (2004). Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling of caffeine and theophylline en neonates and adults: Implications for assessing children's risks from environmental agents. *J Toxicol Environ Health A*, 67(4): 297-329.
  56. Ginsberg G.L., Foos B.P. y Firestone M.P. (2005). Review and analysis of inhalation dosimetry methods for application to children's risk assessment. *J Toxicol Environ Health A*, 68(8): 573-615.
  57. Giovannini M., Sala M., Riva E. y Radaelli G. (2010). Hospital admissions for respiratory conditions in children and outdoor air pollution in Southwest Milan, Italy. *Acta Paediatrica*, 99: 1180-1185.
  58. González S. y Díaz J. (2001). Relationship between atmospheric pressure and mortality in the Madrid Autonomous Region: a time-series study. *Int J Biometeorology*, 45: 34-40.
  59. Gran Smith E. (1990). *Sampling and Identifying Allergenic Pollens and Molds: An Illustrated Identification Manual for Air Samplers*. Blewstone Press. San Antonio.
  60. Green R.S., Basu R., Malig B., Broadwin R., Kim J.J. y Ostro B. (2009). The effect of temperature on hospital admissions in nine Californian counties. *Int J Public Health*, 55, 113-121.
  61. Gregory G.A., Eger E.I. y Munson E.S. (1969). The relationship between age and halothane requirement in man. *Anaesthesiology*, 30: 488-491.
  62. Haddad S., Restieri C. y Krishnan K. (2001). Characterization of age-related changes in body weight and organ weights from birth to adolescence in humans. *J. Toxicol Environ Health A*, 64: 453-464.
  63. Hajat S. y Haines A. (2002). Association of cold temperatures with GP consultations for respiratory and cardiovascular disease amongst the elderly in London. *Int J Epidemiol*, 31: 825-830.

- 
64. Hajat S., Bird W. y Haines A. (2004). Cold weather and GP consultations for respiratory conditions by elderly people in 16 locations in the U.K. *Eur J Epidemiol*, 19:959-968.
  65. Hassi J., Rytönen M., Kotaniemi J. y Rintamäki H. (2005). Impacts of cold climate on human heat balance, performance and health in circumpolar areas. *Int J Circumpolar Health*, 64:459-467.
  66. Hattis D., Ginsberg G., Sonawane B., Smolenski S, Russ A., Kozlak M. y Goble R (2003). Differences in pharmacokinetics between children and adults - II. Children's variability in drug elimination half-lives and in some parameters needed for physiologically-based pharmacokinetic modelling. *Risk Anal*, 23: 117-142.
  67. Hernández-Cadena L., Téllez-Rojo M., Sanin-Aguirre L., Lacasaña-Navarro M., Campos A. y Romieu I. (2000). Relación entre consultas a urgencias por enfermedad respiratoria y contaminación atmosférica en Ciudad Juárez, Chihuahua. *Salud Pública de México*, 42: 288-297.
  68. HM Stationery Office (1993). *Third report: oxides of nitrogen*. Advisory Group on the Medical Aspects of Air Pollution Episodes. London. [www.hmsso.gov.uk](http://www.hmsso.gov.uk).
  69. Hobday J.D. y Stewart A.L. (1973). The relationship between daily asthma attendance, weather parameters, spore count and pollen count. *Aust N Z J Med*, 3:552-556.
  70. Hoek G. et al. (1997). Interlaboratory comparison of PM10 and black smoke measurements in the PEACE study. *Atmospheric Environment*, 31: 3341-3349.
  71. Hong Y.C., Rha J.H., Lee J.T., Ha E.H., Kwon H.J. y Kim H. (2003). Ischemic stroke associated with decrease in temperature. *Epidemiology*, 14:473-478.
  72. Hook J.B. y Baillie M.D. (1979). Perinatal renal pharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 19: 491-509.
  73. Horstman, D.H. et al. (1988). The relationship between exposure duration and sulfur dioxide induced broncho-constriction in asthmatic subjects. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 49: 38-47.
  74. ICRP (1975). *Report on the ICRP [International Commission on Radiological Protection] Task Group on Reference Man*. Oxford, Pergamon Press.
  75. Iñiguez C., Pérez-Hoyos S., Ballester F. y Sáez M. (2003). Comparación de dos métodos en el análisis del efecto a corto plazo de la contaminación atmosférica en la salud. *Gac. Sanit.* 17(4):283-8.
  76. Johnson H., Kovats R.S., McGregor G., Stedman J., Gibbs M. y Walton H. (2005). The impact of the 2003 heat wave on mortality and hospital admissions in England. *Health Stat W.*, 25: 6-11.
-

- 
77. Juopperi K., Hassi J., Ervasti O., Drebs A. y Nayha S. (2002). Incidence of frosbite and ambient temperature in Finland, 1986-1995. A national study on hospital admissions. *Int J Circumpolar Health*, 61: 352-362.
78. Katsouyanni K., Schwartz J., Spix C., Touloumi G., Zmirou D., Zanoberti A., Wojtyniak B., Vonk J.M., Tobias A., Pönskä A., Medina S., Bachárová L. y Anderson H.R. (1996). Short-terms effects of air pollution on health: a European approach using epidemiologic time series data: the APHEA protocol. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 50 (Supl. 1): S12-18.
79. Katsouyanni K. et al. (1997). Short-term effects of ambient sulfur dioxide and particulate matter on mortality in 12 European cities: results from times series data from the APHEA project. *BMJ*, 314: 1658-1663.
80. Kearns G.L., Abdel-Rahman S.M., Alander S.W., Blowey D.L., Leeder J.S. y Kauffman R.E. (2003). Developmental pharmacology - drug deposition, action and therapy in infants and children. *N Engl J Med*, 349: 1157-1167.
81. Knowlton K., Rotking-Ellman M., King G., Margolis H.G, Smith D. y Solomon G. (2009). The 2006 California heat wave: impacts on hospitalizations and emergency department visits. *Environ Health Perspect*, 117: 61-67.
82. Kovats R.S. y Hajat S. y Wilkinson P. (2004). Contrasting patterns of mortality and hospital admissions during hot weather and heat waves en Greater London, U.K. *Occup Environ Med* 61: 893-898.
83. Kunst A.E., Looman C.W.N y Mackenbach J.P. (1993). Outdoor air temperature and mortality in The Netherlands: a time series analysis. *Am J Epidemiol*, 137: 331-341.
84. Kunst A.E. y Groenhof F. (1994). The association between two wind-chill indices and daily mortality variation in The Netherlands. *Am J Public Health*, 84(11): 1738-1742.
85. Kunzli N., Kaiser R., Medina S., et al. (2000). Public Health impact of outdoor and traffic-related air pollution: an European assessment. *Lancet*, 356: 795-801.
86. Landers A.T. y Narotam P.K. (1997). The effect of changes in barometric pressure on the risk of rupture of intracranial aneurysms. *Br J Neurosurgery*, 11(3):191-195.
87. Langston C (1983). Normal and abnormal structural development of the human lung. Kavlock RJ & Grabowski CT eds. Abnormal functional development of the heart, lungs and kidneys: Approaches to functional teratology. Nueva York, A.R. Liss, pp 75-91.
88. Lawther P.J. et al (1975). Pulmonary function and sulfur dioxide, some preliminary findings. *Environmental Research*, 10: 355-367.
-

- 
89. Liang W.M., Liu W.P., Chou S.Y. y Kuo H.W. (2008). Ambient temperature and emergency room admissions for acute coronary syndrome in Taiwan. *Int J Biometeorol*, 52:223-229.
  90. Liang W.M., Liu W.P. y Kuo H.W. (2009). Diurnal temperature range and emergency room admissions for chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan. *Int J Biometeorol* 53: 17-23.
  91. Lierl MB. y Hornung R.W. (2003). Relationship of outdoor air quality to pediatric asthma exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 90: 28-33.
  92. Lin M., Chen Y., Burnett R. T., Villeneuve P. J. y Krewski D. (2002). The influence of ambient coarse particulate matter on asthma hospitalization in children: case-crossover and time-series analyses. *Environ Health Perspect.* 110: 575-581.
  93. Lin S., Bell E.M., Liu W., Walker R.J., Kim N.K. y Hwang S.A. (2008). Ambient ozone concentration and hospital admissions due to childhood respiratory diseases in New York State, 1991-2001. *Environ Res*, 108:42-47.
  94. Lin S., Luo M, Walker R.J., Liu X., Hwang S.A. y Chinery R. (2009). Extreme high temperatures and hospital admissions for respiratory and cardiovascular diseases. *Epidemiology* 20: 738-746.
  95. Linares C. y Díaz J. (2008a). Impact o high temperatures on hospital admissions: comparative analysis with previous studies about mortality (Madrid). *Eur J Public Health* 18:317-322.
  96. Linares C y Díaz, J. (2008b). Temperaturas extremadamente elevadas y su impacto sobre la mortalidad diaria según diferentes grupos de edad. *Gac. Sanit.*, 22(2): 115-9.
  97. Linn W.S. et al. (1984). Asthmatics responses to 6-hr sulfur dioxide exposures on two successive days. *Archives of Environmental Health*, 39: 313-319.
  98. Lipsett M., Hurley S. y Ostro B. (1997). Air pollution and emergency room visits for asthma in Santa Clara County, California. *Environ Health Perspect.* 105: 216-222.
  99. Luginaah I.N., Fung K.Y. Gorey K.M., Webster G. y Wills C. (2005). Association of ambient air pollution with respiratory hospitalization in a government-designated "area of concern": the case of Windsor, Ontario. *Environmental Health Perspectives*, 113:290-6.
  100. Mackenbach J.P., Looman C.W.N. y Kunst A.E. (1993). Air pollution, lagged effects of temperature and mortality: The Netherlands 1979-87. *J Epidemiol Community Health*, 47: 121-126.
-

- 
101. MARM (2010). Acuerdo de Encomienda de Gestión entre el Ministerio de Medio Ambiente, Medio Rural y Marino y la Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas para la realización de trabajos relacionados con el estudio y evaluación de la contaminación atmosférica por materia particulada y metales en España. [www.magrama.gob.es](http://www.magrama.gob.es). Ministerio de Medio Ambiente, Medio Rural y Marino. España.
  102. McConnell R., Berhane K., Gilliland F., et al. (1999). Air pollution and bronchitic symptoms in Southern California children with asthma. *Environ Health Perspect*, 107: 757-760.
  103. Michelozzi P., Accetta G., De Sario M, D'Ippoliti D., Marino C. y Baccini M. (2009). High temperature and hospitalizations for cardiovascular and respiratory causes in 12 European cities. *Am J Respir Crit Care Med*, 179:383-389.
  104. MISPS (2010). *Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª revisión, modificación clínica*, 7ª edición. [www.msssi.gob.es](http://www.msssi.gob.es). Ministerio de Sanidad y Política Social. Gobierno de España.
  105. Moolgavkar S.H. (2000). Air pollution and hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease in three metropolitan areas in the United States. *Inhalation Toxicology*, 12(Suppl. 4):75-90.
  106. Mortimer K. M., Neas L. M., Dockery D. W., Redline S. y Tager I. B. (2002). The effect of air pollution on inner-city children with asthma. *Eur. Respir. J.* 19: 699-705.
  107. Muggeo V.M. y Hajat S. (2009). Modelling the nonlinear multiple-lag effects of ambient temperature on mortality in Santiago and Palermo: a constrained segmented distributed lag approach. *Occup Environ Med*, 66: 584-591.
  108. Murdoch D. y Jennings L.C. (2009). Association of respiratory virus activity and environmental factors with the incidence of invasive pneumococcal disease. *The Journal of Infection*. 58(1): 37-46.
  109. Nemmar A. et al. (2003). Diesel exhaust particles in lung acutely enhance experimental peripheral thrombosis. *Circulation*, 107: 1202-1208.
  110. Newson R., Strachan D. y Corden J. (2000). Fungal and other spore counts as predictors of asthma admissions for asthma in Trent region. *Occup Environ Med*, 57:786-92.
  111. Nong A., McCarver D.G., Hines R.N. y Krishnan K. (2006). Modelling interchild differences in pharmacokinetics on the basis of subject-specific data on physiology and hepatic CYP2E1 levels: A case study with toluene. *Toxicol Appl Pharmacol*, 214(1): 78-87.

- 
112. NRC (1993). *Pesticides in the diets of infants and children*. Report of the Committee on Pesticides in the Diets of Infants and Children, Board on Agriculture and Board on Environmental Studies and Toxicology. Commission of Life Sciences, National Research Council. Washington, DC, National Academy Press.
  113. Ohshige K, Hori Y., Tochikubo O. y Sugiyama M. (2006). Influence of weather on emergency transport events coded as stroke: population based study in Japan. *Int J Biometeorol*, 50:305-311.
  114. OMS (1984). *Principles for Evaluating Health Risks to Progeny Associated with Exposure to Chemicals during Pregnancy*. International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 30). www.who.org. Organización Mundial de la Salud, Génova.
  115. OMS (1986). *Principles for Evaluating Health Risks from Chemicals during Infancy and Early Childhood: The Need for a Special Approach*. International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 59). www.who.org. Organización Mundial de la Salud, Génova.
  116. OMS (1997). *Health and Environment in Sustainable Development*. www.who.org. Organización Mundial de la Salud, Génova.
  117. OMS (2002). *The Bangkok Statement: A pledge to promote the protection of children's environmental health*. www.who.org. Organización Mundial de la Salud. Génova.
  118. OMS (2003). *Phenology and Human Health: Allergic Disorders*. Report of a WHO meeting. Roma, Italia. 16-17 Enero. www.who.org. Organización Mundial de la Salud, Génova.
  119. OMS (2004). *Nutrition: Nutrition for health and development*. www.who.org. Organización Mundial de la Salud, Génova.
  120. OMS (2006a). *Principles for Evaluating Health Risks in Children Associated with Exposure to Chemicals*. International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 237). www.who.org. Organización Mundial de la Salud, Génova.
  121. OMS (2006b). *Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. Global update 2005*. www.who.org. Organización Mundial de la Salud, Génova.
  122. ONU (1979). *Convención sobre Derechos del Niño*. www.un.org Asamblea General de Naciones Unidas, Nueva York.
  123. Ostro B., Lipsett M., Mann J., Braxton-Owens H. y White M. (2001). Air pollution and exacerbation of asthma in African-American children in Los Angeles. *Epidemiology* 12: 200-208.
-

- 
124. Pajares M.S., Díaz J., Montero J.C., Alberdi J.C. y Mirón J. (1997). Mortalidad diaria en la Comunidad de Madrid durante el período 1986-1991 para el grupo de edad de 45 a 64 años: su relación con la temperatura del aire. *Revista Española de Salud Pública*, 71:149-160.
125. Panagiotakos D.B, Chrysoshoou C., Pitsavos C., Nastos P, Anadiotis A y Tentolouris C. (2004). Climatological variations in daily hospital admissions for acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*, 94: 229-233.
126. Park H. et al. (2002). Association of air pollution with absenteeism due to illness. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine*, 156:1235-1239.
127. Pekonen E. y Rantio-Lehtimäki A. (1994). Variations in airborne pollen antigenic particles caused by meteorological factors. *Allergy*, 49: 472-477.
128. Perachille S., Russo A., Madonini E., Allegra L., Blass F., Centanni S., Miodonna A., Schiraldi G. y Amaducci S. (2012). How air pollution influences clinical management of respiratory diseases. A case-crossover study in Milan. *Respiratory Research*, 13: 95-107.
129. PHS (1954). *Mortality and morbidity during the London fog of December 1952*. London (UK): Her Majesty's Public Health Service. Report N°. 95 on Public Health and Medical Subjects. www.gov.uk. Department of Health. United Kingdom.
130. Pickhart H., Bobak M, Gorynski P. et al. (2001). Outdoor sulphur dioxide and respiratory symptoms in Czech and Polish children: a small area study (SAVIAH). *Int Arch Occup Environ Health*, 74: 574-578.
131. Pönkä A. y Virtanen M. (1996). Asthma and ambient air pollution in Helsinki. *J. Epidemiol Community Health*, 50(supl. 1): S59-S62.
132. Price K., Haddad S. y Krishnan K. (2003). Physiological modelling of age-specific changes in the pharmacokinetics of organic chemicals in children. *J Toxicol Environ Health A*, 66(5): 417-433.
133. Ren C., Williams G.M. y Tong. S. (2006). Does particulate matter modify the association between temperature and cardio-respiratory diseases?. *Environ Health Perspect*, 114:1690-1696.
134. Renwick A.G. (1998). Toxicokinetics in infants and children in relation to the ADI and TDI. *Food Addit Contam*, 15: 17-35.
135. Rodríguez S., Querol X., Alastuey A., Kallos G. y Kakaliagou O. (2001). Saharan dust contribution to PM<sub>10</sub> and TSP levels in Southern and Eastern Spain. *Atmospheric Environment*, 35/14: 2433-2447.
-



- 
136. Romieu I. et al. (2002). Antioxidant supplementation and lung functions among children with asthma exposed to high levels of air pollutants. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166:703–709.
137. Rylance G.W. (1988). Prescribing for infants and children. *Br Med J*, 296:984-986.
138. Sáez M., Pérez-Hoyos S., Tobías A., Saurina C., Barceló M.A. y Ballester F. (1999). Métodos de series temporales en los estudios epidemiológicos de contaminación atmosférica. *Revista Española de Salud Pública*, 73: 133-143.
139. Sáenz Laín M. y Bustillo Gutiérrez M. (2003). *Esporas atmosféricas en la Comunidad de Madrid*. Comunidad de Madrid. Servicio de Documentación y Publicaciones. Madrid.
140. Sain-Yilmaz A.A. y Naclerio R.M. (2006). John T. Connell and nasal priming. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 118(5): 1109-1192.
141. Salome C.M. et al. (1996). Effect of nitrogen dioxide and other combustion products on asthmatic subjects in a home-like environment. *European Respiratory Journal*, 9:910–918.
142. Salle B.L., Delvin E.E., Lapillonne A., Bishop N.J. y Glorieux F.H. (2000). Perinatal metabolism of vitamin D. *Am J Clin Nutr*, 71 (5): 1317S-1324S.
143. Samoli E., Atkinson R.W., Analitis A., Fuller G.W., Green D.C., Mudway I., Anderson H.R. y Kelly F.J. (2016). Associations of short-term exposure to traffic-related air pollution with cardiovascular and respiratory hospital admissions in London, UK. *Occup Environ Med*, 73(5): 300-307.
144. Sánchez Moltó M.V. (2015). *Alcalá Patrimonio Mundial*. Ayuntamiento de Alcalá de Henares. Alcalá de Henares, Madrid.
145. Sandrine D. y Florence R. (1999). Unhealthy effects of atmospheric temperature and pressure with the occurrence of myocardial infarction and coronary deaths. *Circulation*, 100: e1-e7.
146. Sandstrom T. et al. (1992). Effects of repeated exposure to 4 ppm nitrogen dioxide on broncho-alveolar lymphocyte subsets and macrophages in healthy men. *European Respiratory Journal*, 5:1092–1098.
147. Sarangapani R. et al. (2003). Evaluation of the potential impact of age- and gender specific lung morphology and ventilation rate on the dosimetry of vapors. *Inhalation Toxicology*, 15:987–1016.
148. Sarna S. y Romo M. (1977). Myocardial infarction and weather. *Ann Clin Res*, 9(4): 222-232.
149. Scott G.C. y Berger R. (1989). The role of atmospheric pressure variation in the development of spontaneous pneumotoraces. *Am Rev Respir Dis*, 140(3): 862.
-

- 
150. Schwartz J. (1994). What are people dying on high air pollution days?. *Environ Res*, 64: 26-35.
151. Schwartz J., Spix C., Touloumi G., Bacharova L., Barumandzeth T., Le Tertre A. et al. (1996). Methodological issues in studies of air pollution and daily counts of deaths and hospital admissions. *J. Epidemiol. Community Health*, 50(supl. 1): S3-S11.
152. Schwartz, J. (2004). Air pollution and Children's Health. *Pediatric*, 113 (4):1037-1043.
153. Seaton A. y Dennekamp M. (2003). Hypothesis: ill health associated with low concentrations of nitrogen dioxide – an effect of ultrafine particles?. *Thorax*, 58:1012–1015.
154. SEE (2003). Boletín Sociedad Española de Epidemiología N°. 30, septiembre-diciembre 2003. Centro Nacional de Epidemiología. [www.isciii.es](http://www.isciii.es). Ministerio de Economía y Competitividad. España.
155. Segala C. et al. (1998). Short-term effect of winter air pollution on respiratory health of asthmatic children in Paris. *European Respiratory Journal*, 11: 677-685.
156. Semenza J.C., McCullough J.E., Flanders W.D., McGeehin M.A. y Lumpkin J.R. (1999). Excess hospital admissions during the July 1995 heat wave in Chicago. *Am J Prev Med* 16:269-277.
157. Sheppard D. et al. (1981). Exercise increases sulfur dioxide induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. *American Review of Respiratory Disease*, 123: 486-491.
158. Sheppard D. et al. (1984). Magnitude of the interaction between the bronchomotor effects of sulfur dioxide and those of dry (cold) air. *American Review of Respiratory Disease*, 130: 52-55.
159. Sheppard L. (2003). Ambient air pollution and nonelderly asthma hospital admissions in Seattle, Washington, 1987-1994. En: Revised analyses of time-series studies of air pollution and health. Special report. Boston, MA: Health Effects Institute; pp. 227-230. [www.healtheffects.org](http://www.healtheffects.org).
160. Sholler G.F., Celermajer J.M., Whight C.M. y Baunman A.E. (1987). Echo Doppler assessment of cardiac output and its relation to growth in normal infants. *Am J Cardiol*, 60: 1112-1116.
161. Spielberg S.P. (1992). *Anticonvulsion adverse drug reactions: Age dependent and age independent*. En: Guzelian P.S., Herny C.J. y Olin S.S. eds. Similarities and differences between children and adults: Implication for risk assessment. Washington, DC, International Life Sciences Institute, ILSI Press, pp 104-106.
162. Spix C. y Wichmann H.E. (1986). Daily mortality and air pollutants: findings from Köln, Germany. *J. Epidemiol Community Health*, 50(supl. 1): S52-S58.
-

- 
163. Spix C. et al. (1998). Short-term effects of air pollution on hospital admissions of respiratory diseases in Europe: a quantitative summary of APHEA study results. Air pollution and health: a European approach. *Archives of Environmental Health*, 53: 54-64.
164. Su Q, Liu H, Yuan X, Xiao Y, Zhang X, Sun R, Dang W, Zhang J, Qin Y, Men B y Zhao X. (2014). The interaction effects of temperature and humidity on emergency room visits for respiratory diseases in Beijing, China. *Cell Biochem Biophys* 70(2): 1377-1384.
165. Suárez M.M. y Martínez M.I. (2000). Spontaneous pneumothorax related with climatic characteristics in the Valencia area (Spain). *Eur J Epidemiol*, 16(2): 193-198.
166. Subiza E., Subiza J. y Jerez M. (1986). En: *Tratado de Alergología e Inmunología Clínica*. Basomba A et al, eds, Vol IV: 211-56. SEAIC-Lab Bayer. Madrid
167. Subiza J., Jerez M., Jiménez J.A. et al. (1995). Allergenic pollen and pollinosis in Madrid. *J Allergy Clin Immunol*, 96: 15-23.
168. Suh H.H. et al. (2000). Criteria air pollutants and toxic pollutants. *Environmental Health Perspectives*, 108 (Suppl. 4):625-633.
169. Sunyer J. et al. (1997). Urban air pollution and emergency room admissions for asthma in four European cities: the APHEA project. *Thorax*, 52: 760-765.
170. Sunyer J. (2001). Urban air pollution and chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Eur. Respir. J.*, 17: 1024-33.
171. Sunyer J. et al. (2003). Respiratory effects of sulfur dioxide: a hierarchical multicity analysis in the APHEA 2 study. *Occupational and Environmental Medicine*, 60:e2.
172. Suping Z., Guanglin M., Yanwen W. y Ji L. (1992). Study of the relationships between weather conditions and the marathon race, and of meteorotropic effects on distance runners. *International Journal of Biometeorology*, 36: 2: 63-68.
173. Swartz J., Spix C., Touloumi G., Bachárová L., Barumandzadeh T., le Tertre A., Piekarski T., Ponce de León A., Pönkä A., Rossi G., Sáez M. y Schouten J.P. (1996). Methodological issues in studies of air pollution and daily counts of deaths or hospital admissions. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 50 (Supl. 1): S3-S11.
174. Szantay V., Tamas S., Marian L. y Bochiş G. (1974). Changes of hepatic blood flow in children as a function of age. *Rev Roum Med Intern*, 11: 91-93.
175. Tchidjou H.K., Vescio F., Boros S., Guemkam G., Minka E. et al. (2010). Seasonal pattern of hospitalization from acute respiratory infections in Yaounde, Cameroon. *Journal of Tropical Pediatrics* 56:317-320.
-

- 
176. Tobías A., Galán I, Banegas J.R. y Aránguez E. (2003). Short term effects of airborne pollen concentrations on asthma epidemic. *Thorax*, 58: 708-710.
177. Tobías A., Galan I. y Banegas J.R. (2004). Non-linear short-term effects of airborne pollen levels with allergenic capacity on asthma emergency room admissions in Madrid, Spain. *Clinical & Experimental Allergy*, 34: 871-878.
178. Tolbert P. E., Klein M., Metzger K. B., Flanders W. D., Todd K., Mulholland J. A., Ryan P. B. y Frumkin H. (2000). Interim results of the study of particulates and health in Atlanta (SOPHIA). *J. Exposure Anal. Environ Epidemiol.* 10: 446-460.
179. Touloumi G., Samol E. y Katsouyanni K. Daily mortality and air pollution from particulate matter, sulphur dioxide and carbon monoxide in Athens, Greece, 1987-91. A time-series analysis within the APHEA project. *J. Epidemiol Community Health*, 50(suppl. 1): S47-S51.
180. UNICEF (2010). *Statistic by Area/Child Survival and Health*. United Nation Children's Fund. [www.un.org](http://www.un.org). UNICEF, Nueva York.
181. Viana M., Querol X., Alastuey A., Cuevas E. y Rodríguez S. (2002). Influence of African dust on the levels of atmospheric particulates in the Canary Islands air quality network. *Atmospheric Environment*, 36: 5861-5875.
182. Wang X.Y., Barnett A.G., Hu W. y Tong S. (2009). Temperature variation and emergency hospital admissions for stroke in Brisbane, Australia, 1996-2005. *Int J Biometeorol* 53: 535-541.
183. Widdowson E.M. y Dickerson J.W.T. (1964). *Chemical composition of the body*. En: Comar C.L. y Bronner F. eds. Mineral metabolism. Nueva York, Academic Press, pp. 1-247.
184. Xiaofang Y., Rodney W., Weiwei Y., Pavla V., Xiaochuan P. y Shilu T. (2012). Ambient Temperature and Morbidity: A Review of Epidemiological Evidence. *Environmental Health Perspectives* 120: 19-28.
185. Ye F., Piver W.T., Ando M. y Portier C.J. (2001). Effects of temperature and air pollutants on cardiovascular and respiratory diseases for males and females older than 65 years of age in Tokyo, July and August 1980-1995. *Environ Health Perspect*, 109:355-359.
186. Yu O., Sheppard L., Lumley T. et al (2000). Effects of ambient air pollution on symptoms of asthma in Seattle-area children enrolled in the CAMP study. *Environ Health Perspect*, 108: 1209-1214.
187. Zhong W., Levin L., Reponen T., Hershey G. K., Adhikari A., Shukla R. y Le Masters G. (2006). Analysis of short-term influences of ambient aeroallergens on pediatric asthma hospital visits. *Sci. Total Environ*, 370(2-3): 330-336.
-

188. Zou G. (2004). A modified Poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol*, 159:702-706.

## APÉNDICE

---

## 8. APÉNDICE

### 8.1. Índice de Tablas

TABLA 1: RESUMEN DE LA DEPENDENCIA CON LA EDAD DE LOS FACTORES DETERMINANTES DEL COMPORTAMIENTO TOXICOCINÉTICO EN NIÑOS EN COMPARACIÓN CON ADULTOS NORMALES.....	22
TABLA 2: CARACTERÍSTICAS DE ESTACIÓN DE MEDICIÓN DE CALIDAD DEL AIRE DE ALCALÁ DE HENARES.....	89
TABLA 3: CARACTERÍSTICAS DE CAPTADOR DE POLEN Y ESPORAS DE ALCALÁ DE HENARES .....	91
TABLA 4: DÍAS CON EPISODIO DE INTRUSIÓN DE AIRE AFRICANO.....	98
TABLA 5: MEDIA, DESVIACIÓN TÍPICA, VALOR MÍNIMO, VALOR MÁXIMO, PERCENTILES 25, 50 Y 75 DE VARIABLES (A) METEOROLÓGICAS, (B) QUÍMICAS Y (C) BIÓTICAS.....	109
TABLA 6: VALOR MEDIO, DESVIACIÓN TÍPICA Y MEDIANA DE N.º DE VISITAS SEGÚN DÍA DE LA SEMANA .....	126
TABLA 7: PRUEBAS DE NORMALIDAD DE KOLMOGOROV-SMIRNOV Y SAPHIRO-WILK PARA N.º. VISITAS POR <i>GR1</i> , <i>GR2</i> , <i>GR3</i> , <i>GR4</i> , <i>GR5</i> , <i>VÍAS ALTAS</i> , <i>VÍAS BAJAS</i> Y <i>TOTALES</i> SEGÚN DÍA DE LA SEMANA .....	130
TABLA 8: P-VALORES DEL TEST DE KRUSKAL-WALLIS PARA LA VARIABLE CLÍNICA N.º. VISITAS POR <i>GR1</i> , <i>GR2</i> , <i>GR3</i> , <i>GR4</i> , <i>GR5</i> , <i>VÍAS ALTAS</i> , <i>VÍAS BAJAS</i> Y <i>TOTALES</i> SEGÚN DÍA DE LA SEMANA .....	131
TABLA 9: MEDIA, DESVIACIÓN TÍPICA Y MEDIANA N.º. VISITAS POR <i>GR1</i> , <i>GR2</i> , <i>GR3</i> , <i>GR4</i> , <i>GR5</i> , <i>VÍAS ALTAS</i> , <i>VÍAS BAJAS</i> Y <i>TOTALES</i> SEGÚN GRUPOS DE DÍAS: LABORABLE, SÁBADO Y DOMINGO-FESTIVO.....	131
TABLA 10: P-VALORES DE U DE MANN-WHITNEY Y W DE WILCOXON N.º. VISITAS POR <i>GR1</i> , <i>GR2</i> , <i>GR3</i> , <i>GR4</i> , <i>GR5</i> , <i>VÍAS ALTAS</i> , <i>VÍAS BAJAS</i> Y <i>TOTALES</i> SEGÚN SEMESTRE DEL AÑO .....	133
TABLA 11: MEDIA, DESVIACIÓN TÍPICA Y MEDIANA DE N.º. VISITAS POR <i>GR1</i> , <i>GR2</i> , <i>GR3</i> , <i>GR4</i> , <i>GR5</i> , <i>VÍAS ALTAS</i> , <i>VÍAS BAJAS</i> Y <i>TOTALES</i> SEGÚN SEMESTRE DEL AÑO .....	133
TABLA 12: P-VALORES DEL TEST DE KRUSKAL-WALLIS PARA LA VARIABLE CLÍNICA N.º. VISITAS POR <i>GR1</i> , <i>GR2</i> , <i>GR3</i> , <i>GR4</i> , <i>GR5</i> , <i>VÍAS ALTAS</i> , <i>VÍAS BAJAS</i> Y <i>TOTALES</i> SEGÚN CAMPAÑA DE GRIPE .....	134
TABLA 13: MEDIA, DESVIACIÓN TÍPICA Y MEDIANA DE N.º. VISITAS POR <i>GR1</i> , <i>GR2</i> , <i>GR3</i> , <i>GR4</i> , <i>GR5</i> , <i>VÍAS ALTAS</i> , <i>VÍAS BAJAS</i> Y <i>TOTALES</i> SEGÚN CAMPAÑA DE GRIPE.....	134

---

TABLA 14: P-VALORES DEL TEST DE KRUSKAL-WALLIS PARA N.º. VISITAS POR <i>GR1, GR2, GR3, GR4, GR5, VÍAS ALTAS, VÍAS BAJAS Y TOTALES</i> SEGÚN INTRUSIÓN.....	135
TABLA 15: MEDIA, DESVIACIÓN TÍPICA Y MEDIANA DE N.º. VISITAS POR <i>GR1, GR2, GR3, GR4, GR5, VÍAS ALTAS, VÍAS BAJAS Y TOTALES</i> SEGÚN INTRUSIÓN .....	135
TABLA 16: P-VALORES DE CADA VARIABLE DE CONTROL Y VARIABLES METEOROLÓGICAS PARA N.º. VISITAS <i>TOTALES</i> .....	142
TABLA 17: P-VALORES DE LA PRUEBA DE SIGNIFICACIÓN EN MODELO MULTIVARIANTE DE VARIABLES METEOROLÓGICAS Y DE CONTROL PARA N.º VISITAS <i>TOTALES</i> .....	143
TABLA 18: COEFICIENTES Y P-VALORES DE VARIABLES SIGNIFICATIVAS EN EL MODELO BASE PARA N.º. VISITAS <i>TOTALES</i> .....	144
TABLA 19: P-VALORES DE CADA VARIABLE DE CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA Y SUS RETARDOS EN EL MODELO BASE PARA N.º VISITAS <i>TOTALES</i> .....	145
TABLA 20: COEFICIENTE, P-VALOR Y RAZÓN DE PRODUCTOS CRUZADOS (OR) PARA LAS VARIABLES EN MODELO FINAL PARA N.º VISITAS <i>TOTALES</i> .....	146
TABLA 21: P-VALORES DE CADA UNA DE LAS VARIABLES DE CONTROL Y VARIABLES METEOROLÓGICAS (CON SUS RETARDOS) PARA N.º. VISITAS POR <i>VÍAS ALTAS</i> . ....	150
TABLA 22: COEFICIENTES Y P-VALORES DE VARIABLES SIGNIFICATIVAS EN EL MODELO BASE PARA N.º. VISITAS POR <i>VÍAS ALTAS</i> . ....	151
TABLA 23: COEFICIENTE, P-VALOR Y RAZÓN DE PRODUCTOS CRUZADOS (OR) PARA LAS VARIABLES EN MODELO FINAL PARA N.º VISITAS POR <i>VÍAS ALTAS</i> .....	152
TABLA 24: P-VALORES DE CADA UNA DE LAS VARIABLES DE CONTROL Y VARIABLES METEOROLÓGICAS (CON SUS RETARDOS) PARA N.º. VISITAS POR <i>VÍAS BAJAS</i> .....	155
TABLA 25: COEFICIENTES Y P-VALORES DE VARIABLES SIGNIFICATIVAS EN MODELO BASE PARA N.º VISITAS POR <i>VÍAS BAJAS</i> .....	156
TABLA 26: COEFICIENTE, P-VALOR Y RAZÓN DE PRODUCTOS CRUZADOS (OR) PARA LAS VARIABLES EN MODELO FINAL PARA N.º. VISITAS POR <i>VÍAS BAJAS</i> .....	157
TABLA 27: P-VALORES DE CADA UNA DE LAS VARIABLES DE CONTROL Y VARIABLES METEOROLÓGICAS (CON SUS RETARDOS) PARA N.º. VISITAS POR <i>GR1</i> .....	158
TABLA 28: COEFICIENTES Y P-VALORES DE VARIABLES SIGNIFICATIVAS EN MODELO BASE PARA N.º. VISITAS POR <i>GR1</i> .....	159
TABLA 29: COEFICIENTE, P-VALOR Y RAZÓN DE PRODUCTOS CRUZADOS (OR) PARA LAS VARIABLES EN MODELO FINAL PARA N.º. VISITAS POR <i>GR1</i> .....	160

---



TABLA 30: P-VALORES DE CADA UNA DE LAS VARIABLES DE CONTROL Y VARIABLES METEOROLÓGICAS (CON SUS RETARDOS) PARA N.º. VISITAS POR <i>GR2</i> .....	161
TABLA 31: COEFICIENTES Y P-VALORES DE VARIABLES SIGNIFICATIVAS EN EL MODELO BASE PARA N.º. VISITAS POR <i>GR2</i> .....	162
TABLA 32: COEFICIENTE, P-VALOR Y RAZÓN DE PRODUCTOS CRUZADOS (OR) PARA LAS VARIABLES EN MODELO FINAL PARA N.º. VISITAS POR <i>GR2</i> .....	163
TABLA 33: P-VALORES DE CADA UNA DE LAS VARIABLES DE CONTROL Y VARIABLES METEOROLÓGICAS (CON SUS RETARDOS) PARA N.º VISITAS POR <i>GR3</i> .....	164
TABLA 34: COEFICIENTES Y P-VALORES DE VARIABLES SIGNIFICATIVAS EN EL MODELO BASE PARA N.º VISITAS POR <i>GR3</i> .....	165
TABLA 35: COEFICIENTE, P-VALOR Y RAZÓN DE PRODUCTOS CRUZADOS (OR) PARA LAS VARIABLES EN MODELO FINAL PARA N.º VISITAS POR <i>GR3</i> .....	166
TABLA 36: P-VALORES DE CADA UNA DE LAS VARIABLES DE CONTROL Y VARIABLES METEOROLÓGICAS (CON SUS RETARDOS) PARA N.º. VISITAS POR <i>GR4</i> .....	167
TABLA 37: COEFICIENTES Y P-VALORES DE VARIABLES SIGNIFICATIVAS EN EL MODELO BASE PARA N.º VISITAS POR <i>GR4</i> .....	168
TABLA 38: COEFICIENTE, P-VALOR Y RAZÓN DE PRODUCTOS CRUZADOS (OR) PARA LAS VARIABLES EN MODELO FINAL PARA N.º VISITAS POR <i>GR4</i> .....	169
TABLA 39: P-VALORES DE CADA UNA DE LAS VARIABLES DE CONTROL Y VARIABLES METEOROLÓGICAS (CON SUS RETARDOS) PARA N.º. VISITAS POR <i>GR5</i> .....	170
TABLA 40: COEFICIENTES Y P-VALORES DE VARIABLES SIGNIFICATIVAS EN EL MODELO BASE PARA N.º VISITAS POR <i>GR5</i> .....	171
TABLA 41: COEFICIENTE, P-VALOR Y RAZÓN DE PRODUCTOS CRUZADOS (OR) PARA LAS VARIABLES EN MODELO FINAL PARA N.º. VISITAS POR <i>GR5</i> .....	172
TABLA 42: VARIACIÓN DE RIESGO EN LA VARIABLE N.º. VISITAS POR <i>GR1, GR2, GR3, GR4, GR5, VÍAS ALTAS, VÍAS BAJAS Y TOTALES</i> SEGÚN DÍA DE LA SEMANA ( <i>LABORABLE, SÁBADO</i> ) CON RESPECTO A <i>DOMINGO-FESTIVO</i> .....	174
TABLA 43: VARIACIÓN DE RIESGO EN N.º. VISITAS POR <i>GR1, GR2, GR3, GR4, GR5, VÍAS ALTAS, VÍAS BAJAS Y TOTALES</i> PARA INCREMENTOS DE 1 °C EN $T_{max}$ , $T_{min}$ , 10 % EN <i>HR</i> Y 1 m/s EN $V_{viento}$ .....	174
TABLA 44: VARIACIÓN DE RIESGO EN N.º. VISITAS POR <i>GR1, GR2, GR3, GR4, GR5, VÍAS ALTAS, VÍAS BAJAS Y TOTALES</i> PARA INCREMENTOS DE 1 µg/m <sup>3</sup> DE $[SO_2]$ , 10 µg/m <sup>3</sup> DE $[O_3]$ Y 1 mg/m <sup>3</sup> DE $[CO]$ .....	175

TABLA 45: VARIACIÓN DE RIESGO EN N.º. VISITAS POR <i>GR1</i> , <i>GR2</i> , <i>GR3</i> , <i>GR4</i> , <i>GR5</i> , VÍAS ALTAS, VÍAS BAJAS Y TOTALES PARA INCREMENTOS DE 25 p/m <sup>3</sup> EN [ <i>CUPRESSACEAE</i> ], [ <i>PLANTAGO</i> ], [ <i>GRAMINEAE</i> ] Y [ <i>OLEA</i> ].....	176
--	-----

## 8.2. Índice de Figuras

FIGURA 1:	DISTRIBUCIÓN ESTIMADA DE LAS PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTE EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS Y NEONATOS EN EL MUNDO, 2008. ....	12
FIGURA 2:	PESO DE LOS ÓRGANOS DESDE EL NACIMIENTO HASTA LA ADOLESCENCIA EN NIÑOS.....	15
FIGURA 3:	RESULTADOS DE SEMIVIDA PARA 40 SUSTRATOS EN NIÑOS CON RESPECTO A ADULTOS. ....	24
FIGURA 4:	DIAGRAMA DE CONFORT TÉRMICO .....	35
FIGURA 5:	SMOG FOTOQUÍMICO EN LA CIUDAD DE MADRID.....	47
FIGURA 6:	PRINCIPALES TIPOS MORFOLÓGICOS DE ESPORAS POR SU FORMA, TIPO DE SEPTACIÓN Y COLOR .....	65
FIGURA 7:	FUNCIÓN DE MASA PARA UNA DISTRIBUCIÓN DE PROBABILIDAD DE POISSON .....	102
FIGURA 8:	DIAGRAMA DE BARRAS Y FUNCIÓN DE PROBABILIDAD DE DISTRIBUCIÓN DE POISSON PARA N.º VISITAS A URGENCIAS POR NEUMONÍA.....	103
FIGURA 9:	ROSA DE LOS VIENTOS. DIRECCIÓN E INTENSIDAD DEL VIENTO PREDOMINANTE .....	112
FIGURA 10:	DIAGRAMA DE BARRAS DE FRECUENCIAS VS N.º VISITAS JUNTO CON LA MEDIA PARA CADA UNO DE LOS GRUPOS OBJETO DE ESTUDIO: GR1, GR2, GR3, GR4, GR5, VÍAS ALTAS, VÍAS BAJAS Y TOTALES. ....	116
FIGURA 11:	DIAGRAMA DE BARRAS DE FRECUENCIA VS N.º VISITAS POR GR3 Y GR4 CON DISTRIBUCIONES DE POISSON CON EL MISMO VALOR MEDIO .....	118
FIGURA 12:	PERFILES CARACTERÍSTICOS DE VARIABLE N.º VISITAS POR VÍAS BAJAS (GR1, GR2, GR3) Y VÍAS ALTAS (GR4, GR5) .....	119
FIGURA 13:	PERFILES CARACTERÍSTICOS DE N.º VISITAS DIARIAS POR GR1, GR2, GR3, GR4, GR5 Y TOTALES .....	120
FIGURA 14:	REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE PERFIL CARACTERÍSTICO DEL N.º VISITAS POR VÍAS BAJAS Y VÍAS ALTAS INCORPORANDO LOS DATOS CORRESPONDIENTES A (A) VARIABLES METEOROLÓGICAS, (B) VARIABLES QUÍMICAS Y (C) VARIABLES BIÓTICAS .....	121
FIGURA 15:	DIAGRAMA DE BOX & WHISKERS. DISTRIBUCIÓN DE N.º VISITAS SEGÚN DÍA DE LA SEMANA PARA CADA UNO DE LOS GRUPOS OBJETO DE ESTUDIO: GR1, GR2, GR3, GR4, GR5, VÍAS ALTAS, VÍAS BAJAS Y TOTALES.....	127

FIGURA 16: REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LA MEDIA DEL N.º VISITAS POR <i>GR3</i> , <i>GR4</i> , <i>GR5</i> Y <i>VÍAS BAJAS</i> SEGÚN GRUPOS DE DÍAS: <i>LABORABLE</i> , <i>SÁBADO</i> Y <i>DOMINGO-FESTIVO</i> .....	132
FIGURA 17: FUNCIÓN DE AUTO-CORRELACIÓN PARA LA VARIABLE N.º VISITAS <i>TOTALES</i> VS RETARDO DE LA SERIE (DÍAS).....	137
FIGURA 18: FUNCIÓN DE AUTO-CORRELACIÓN PARCIAL PARA LA VARIABLE N.º VISITAS <i>TOTALES</i> VS RETARDO DE LA SERIE (DÍAS).....	138
FIGURA 19: REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE DATOS DE N.º VISITAS <i>TOTALES</i> A PARTIR DE DATOS EXPERIMENTALES ( <i>OBSERVADO</i> ) Y DATOS TEÓRICOS SEGÚN MODELO ( <i>AJUSTE</i> ) .....	139
FIGURA 20: REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE N.º VISITAS <i>TOTALES</i> VS VARIABLES METEOROLÓGICAS: (A) $T_{MAX}$ , (B) $T_{MIN}$ , (C) <i>HR</i> , (D) <i>DIRECCIÓN DEL VIENTO</i> .....	140
FIGURA 21: FUNCIÓN DE AUTO-CORRELACIÓN Y AUTO-CORRELACIÓN PARCIAL PARA LA VARIABLE N.º VISITAS POR <i>VÍAS ALTAS</i> VS RETARDO DE LA SERIE (DÍAS).....	148
FIGURA 22: REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE DATOS DE N.º VISITAS POR <i>VÍAS ALTAS</i> A PARTIR DE DATOS EXPERIMENTALES ( <i>OBSERVADO</i> ) Y DATOS TEÓRICOS SEGÚN MODELO ( <i>AJUSTE</i> ) .....	149
FIGURA 23: FUNCIÓN DE AUTO-CORRELACIÓN Y AUTO-CORRELACIÓN PARCIAL PARA LA VARIABLE N.º VISITAS POR <i>VÍAS BAJAS</i> VS RETARDO DE LA SERIE (DÍAS).....	153
FIGURA 24: REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE DATOS DE N.º VISITAS POR <i>VÍAS BAJAS</i> A PARTIR DE DATOS EXPERIMENTALES ( <i>OBSERVADO</i> ) Y DATOS TEÓRICOS SEGÚN MODELO ( <i>AJUSTE</i> ) .....	154

### 8.3. Autorización para el Uso de Datos Clínicos

